Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G.A. Martini

Einfluß chronischer Alkoholzufuhr auf einige Stoffwechselbereiche bei der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

CLAUS POHL
aus Frankfurt/Oder

Marburg 1979

Druck: Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G.A. Martini

Einfluß chronischer Alkoholzufuhr auf einige Stoffwechselbereiche bei der Ratte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

CLAUS POHL

aus Frankfurt/Oder

Marburg 1979

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität in Marburg am 9.7.1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med. Ch. Bode
Coreferent:	Prof. Dr. med. P. Schmitz-Moormann

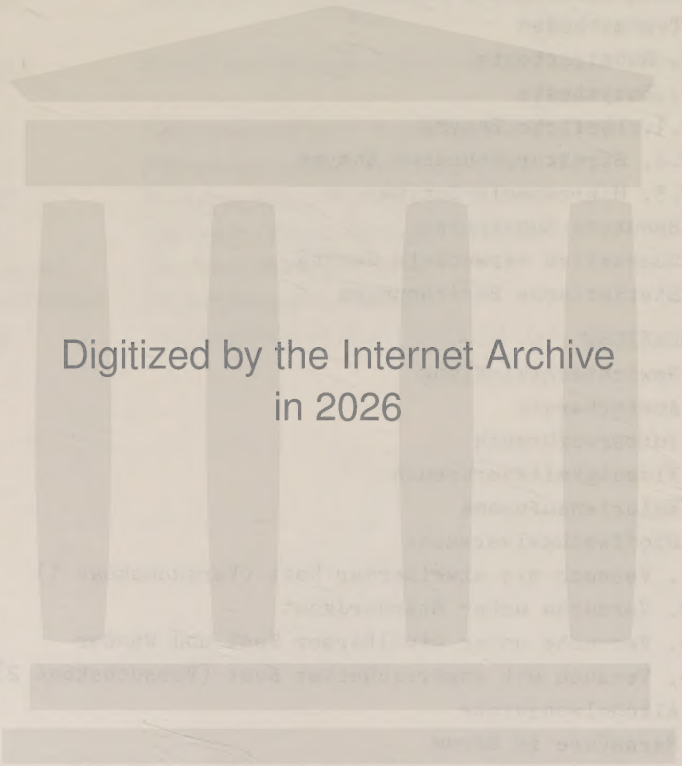
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACTH	Adenocorticotrophes Hormon
ADH	Alkohol-Dehydrogenase (1.1.1.1)
ADP	Adenosin-5-diphosphat
ATP	Adenosin-5-triphosphat
BAER	Blutalkoholeliminationsrate
Cyt. c Red	Cytochrom c Reduktase
DAP	Dihydroxyaceton-phosphat
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
FDP	Fructose-1,6-diphosphat
FDP-Ald	Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase (4.1.2.13)
FDPase	Fructose-1,6-diphosphatase (3.1.3.11)
F-6-P	Fructose-6-phosphat
F-6-PK	Fructose-6-phospho-kinase (2.7.1.11)
GAP	Glycerinaldehyd-3-phosphat
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (1.2.1.12)
GDH	Glycerin-1-phosphat-Dehydrogenase (1.1.1.8)
GK	Glucokinase (2.7.1.2)
GOT	Glutanat-Oxalacetat-Transaminase (2.6.1.1)
α -GP	α -Glycerinphosphat
G-6-P	Glucose-6-phosphat
G-6-Pase	Glucose-6-phosphatase (3.1.3.9)
G-6-P-DH	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (1.1.1.49)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (2.6.1.2)
GSH	Glutathion
HK	Hexokinase (2.7.1.1)
IDH	Isocitratdehydrogenase (1.1.1.42)
KG	Körpergewicht
LDH	Lactat-Dehydrogenase (1.1.1.27)
MEOS	Mikrosomales Äthanol oxydierendes System

NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid (ox. Form)
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid (red. Form)
NADP	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat (ox. Form)
NADPH	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat (red. Form)
OCT	Ornithincarbamyl-Transferase (2.1.3.3)
PGI	Phosphoglucose-Isomerase (5.3.1.9)
PGK	Phosphoglycerokinase (2.7.2.3)
SD	Succinat-Dehydrogenase (1.3.99.1)
Succ-Na	Succinat-Natrium Salz
TRA-Puffer	Triäthanolamin-Puffer
TIM	Triosephosphat-Isomerase (5.3.1.1)

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND METHODIK	3
1. Tiermaterial und Versuchsbedingungen	3
2. Aufarbeitung der Proben	5
3. Testmethoden	7
3.1. Substratteste	8
3.2. Enzymteste	10
3.2.1. Lösliche Enzyme	10
3.2.2. Strukturgebundene Enzyme	15
3.2.3. Mikrosomale Enzyme	15
4. Benutzte Substanzen	16
5. Zusätzlich verwendete Geräte	16
6. Statistische Berechnungen	16
III. ERGEBNISSE	18
1. Gewichtsentwicklung	18
2. Absterberate	18
3. Futterverbrauch	21
4. Flüssigkeitsverbrauch	23
5. Kalorienaufnahme	25
6. Stoffwechselversuche	26
6.1. Versuch mit eiweißarmer Kost (Versuchskost 1)	26
6.2. Versuche unter Standardkost	28
6.3. Versuche unter eiweißarmer Kost und Wasser	28
6.4. Versuch mit angereicherter Kost (Versuchskost 2)	29
7. Alkoholabbaurate	29
8. Harnsäure im Serum	30
9. Enzymaktivitäten und Protein- und Fettgehalt der Leber	31
10. Leberhistologie	31
IV. DISKUSSION	32
V. ZUSAMMENFASSUNG	53
VI. TABELLENANHANG	55
VII. LITERATURVERZEICHNIS	72



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0038

I. EINLEITUNG

Der durchschnittliche Alkoholverbrauch ist in den letzten Jahren in der Bundesrepublik um ein Vielfaches gestiegen. Beobachtungen am Menschen ergaben eine deutliche Korrelation zwischen der aufgenommenen Alkoholmenge und der Häufigkeit des Auftretens von Lebererkrankungen (6). So ist auch die außerordentlich starke Zunahme der Leberzirrhose als Todesursache beim Mann von 1965 - 1975 um 39 % wenigstens zum Teil zu erklären, denn für die meisten Fälle kann als pathogenetisches Agens beim Manne der Alkoholverbrauch genannt werden. Das ergibt sich aus der Beobachtung, daß bei der Frau trotz der auch hier deutlichen Zunahme des Alkoholkonsums die Häufigkeit der Leberzirrhose als Todesursache während des gleichen Zeitraumes nur um 15 % zugenommen hat. Weiterhin weist die nur geringe Zunahme von Krankheitsfällen an infektiöser Leberentzündung als zweithäufigster, zur Leberzirrhose führender Erkrankung von nur 0,6 % ebenfalls während des oben genannten Zeitraumes (15) auf die Bedeutung des Alkoholkonsums bei der Entstehung von Lebererkrankungen hin.

Die Problematik der ständig zunehmenden alkoholbedingten Erkrankungen schlägt sich nieder in der Vielzahl von Arbeiten über die Auswirkungen des Alkohols auf die verschiedenen Organsysteme. Sehr groß ist auch die Zahl von Arbeiten, die sich aus mehreren Gründen - moralisch-ethischen, technischen und finanziellen - auf Ergebnisse stützen, die im Tierversuch, und hierbei besonders an der Ratte, gewonnen wurden. Es gibt jedoch nur wenige Untersuchungen, die alkoholbedingte Organschäden auch über eine längere Zeitspanne im Langzeitversuch, dessen Dauer sich an der durchschnittlichen Lebenserwartung der Versuchstiere orientiert, verfolgen (24, 35, 59, 65).

Für die hier beschriebenen Versuche wurde als Versuchstier die Wistar-Ratte gewählt. Die Alkoholexposition erstreckte sich über eine Dauer von 21 Monaten, einen Zeitraum, der der Gesamtlebenserwartung der Ratte sehr nahe kommt und damit in der Versuchsanordnung der oft jahrzehntelangen Alkoholanamnese von Alkoholkranken entspricht. Um weiterhin Verhältnisse zu simulieren, wie sie bei chronischem Alkoholabusus häufig angetroffen werden, wurde den Versuchstieren eine vom diätetischen Standpunkt aus gesehen grenzwertige Kost angeboten, die einen hohen Fett- und niedrigen Proteinanteil aufwies.

Ziel der Arbeit soll es sein, die Auswirkungen langdauernder Alkoholzufuhr auf einen Teilbereich ihrer Wirksamkeit, nämlich auf Stoffwechselveränderungen der Leber zu untersuchen. Weiterhin wurden Untersuchungen zur Regulierung des Wasserhaushaltes, der Harnsäureausscheidung sowie der Morbidität und der Mortalität der Versuchstiere unter Alkoholeinfluß mit einbezogen.

Die Verfolgung der Gewichtsentwicklung über die gesamte Versuchsdauer sowie der Absterberate sollten Aufschluß geben über eventuelle Beeinflussung des Wachstumsverhaltens und der Lebensdauer durch Alkohol. Die Auswirkungen des Alkohols auf die Leber wurden untersucht an Hand von Enzymaktivitätsänderungen in verschiedenen Stoffwechselzyclen der Leberzelle sowie Substratbestimmungen in der Leber, an Hand der Bluteliminationsrate für Alkohol und der Leberhistologie. Weiterhin wurde in Stoffwechselversuchen die Futter- und Flüssigkeitsaufnahme und die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen - insbesondere von Harnsäure - untersucht, um Informationen über die Pathogenese der bei Alkoholikern deutlich vermehrt auftretenden Hyperuricämie und Gicht zu erhalten.

An Hand der Ergebnisse aus dem Tierversuch und dem Vergleich mit solchen, die unter ähnlichen Bedingungen am Menschen gewonnen wurden, soll die Frage beantwortet werden, ob Folgerungen, die aus derartigen Experimenten mit Tieren gezogen werden, auch für die Verhältnisse beim Menschen zutreffend sind und auf ihn übertragen werden können.

I. MATERIAL UND METHODIK

1. Tiermaterial und Versuchsbedingungen

Für die Untersuchungen wurden spezifisch pathogenfreie männliche Wistar-Ratten (Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover) mit einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von 240 g verwendet. Die Versuchsgruppe bestand aus 65, die Kontrollgruppe zählte 34 Tiere. Jeweils 2 - 5 Tiere wurden in Drahtkäfigen bei konstanter Luftfeuchtigkeit und einer Raumtemperatur von 25°C gehalten. Die Tiere erhielten Futter und Flüssigkeit ad libitum. Die Trinkflüssigkeit wurde in Polykarbonat-Flaschen der Fa. Altromin/Lage angeboten, das Futter in Pulverform in offenen Blechbehältern (Versuchskost 1 und 2) oder als Pellets im Käfigdeckel (Standardkost). Die Alkoholgruppe erhielt statt Wasser eine 15% (v/v) Alkohollösung. Das Futter hatte folgende Zusammensetzung:

	Versuchskost 1	Versuchsk. 2	Standardk.
Casein	10 %	13 %	22 %
Stärke DAB 6	58 %	58 %	53 %
Saccharose	10 %	7 %	10 %
Sojaöl raff.	10 %	10 %	3 %
Cellulosepulver	4 %	4 %	4 %
Cholin pro 1000 g Diät	100 mg	130 mg	

Alle Diäten enthielten außerdem eine in allen Standardfuttern enthaltene Vitamin- und Mineralstoffmischung (Altromin, Lage/Lippe).

Das Tiergewicht wurde wöchentlich, der Futter- und Flüssigkeitsverbrauch 14-tägig gemessen.

Zur genauen Messung der Urin- und Kotausscheidung wurden aus jeder der beiden Gruppen 8 - 12 Tiere in monatlichen Abstän-

den für 7 Tage in spezielle Stoffwechselkäfige (Nach Prof. Haberich, Fa. Süße u. Schmidt) gesetzt, in denen Urin und Kot getrennt aufgefangen werden konnten. Jeweils 2 Tiere wurden in einem Stoffwechselkäfig gehalten, um einen "Vereinsamungseffekt" mit verminderter Futteraufnahme, wie er in vorangehenden Versuchen beobachtet wurde, auszuschalten. Nach einer 3-tägigen Vorperiode wurden neben der Urin- und Kotausscheidung der Futterverbrauch, die Flüssigkeitsaufnahme und das Körpergewicht täglich bestimmt.

In Blutproben wurde in regelmäßigen Abständen bei jeweils 6 Tieren der Alkoholgehalt, Laktat, Glukose und GPT bestimmt. Weiterhin wurde der Alkoholabbau pro Zeit in beiden Gruppen nach Injektion von 1 g Äthanol/kg Körpergewicht als 15 % (w/w) Äthanollösung in die Schwanzvene durch Messung des Blutalkoholgehaltes 30 und 60 Minuten post injectionem errechnet. Der Laktat- und Pyruvatgehalt wurde in diesen Proben ebenfalls bestimmt.

Alle Blutproben wurden in leichter Äthernarkose aus einer der beiden oberflächlichen Schwanzvenen entnommen.

Die Gewinnung von Lebergewebe erfolgte 15 und 17 Monate nach Versuchsbeginn bei jeweils 16 Tieren durch Laparotomie in Äthernarkose. Dabei wurde darauf geachtet, daß immer der gleiche Leberlappen (Lobus sinister medialis) nach Unterbindung schnell abgetrennt wurde. Solche Tiere, die bereits in der ersten Serie laparotomiert wurden, wurden für die 2. Serie nicht mehr herangezogen.

Tiere, die durch überdurchschnittliche Gewichtsabnahme auffällig geworden waren, wurden dekapitiert, und die schnell entnommene Leber wurde zur Bestimmung von Enzymen, Protein und Fett aufgearbeitet. Außerdem wurden auffällige Organe histologisch untersucht.
Die Tiere für alle Zwischenversuche (Stoffwechselversuch, Alkoholabbaurate, Blutentnahmen, Leberoperationen) wurden rein zufällig aus dem jeweiligen Kollektiv ausgewählt.

2. Aufarbeitung der Proben

Zur Messung der GPT wurden etwa 5 Tropfen Frischblut in eisgekühlter, heparinisierter (1000 E/100 ml) physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen, 2 Minuten bei 4000 U zentrifugiert (Eppendorf-Zentrifuge 3200) und anschließend der Überstand abpipettiert. Auf diese Weise entstanden Verdünnungen von 1 : 5 bis 1 : 10.

Zur Bestimmung von Harnsäure im Serum mußte wegen des geringen Harnsäuregehalts unverdünntes Serum eingesetzt werden, welches beim Dekapitieren gewonnen wurde.

Alkohol, Laktat, Pyruvat und Glukose wurden im Sauren Extrakt bestimmt. Dazu wurden etwa 5 Tropfen Blut in eisgekühlter 6 % PCA aufgefangen, 2 Minuten bei 4000 U zentrifugiert und der Überstand anschließend auf einen pH von 7,0 eingestellt. Zur Neutralisation des Sauren Extraktes für die Alkoholbestimmung wurde 2 N KOH verwendet, für die übrigen Bestimmungen 5 M K_2CO_3.

Bei der Leberoperation wurde der gesamte Leberlappen entnommen und zur Enzymbestimmung eingesetzt, um ein nichtrepräsentatives Enzymmuster, welches bei der Keilbiopsie durch den relativ zu hohen Anteil an subkapsulärem Gewebe entsteht, zu vermeiden. Da die entfernten Leberlappen alle etwa gleiche Größe hatten, ist der prozentuale Anteil des subkapsulären Gewebes am Gesamthomogenat in allen Fällen etwa gleich (Schmidt u. Schmidt, 67). Der zu entnehmende Leberlappen wurde möglichst schnell nach dem Unterbinden abgetrennt und in soviel eisgekühlte 1,15M KCl-Lösung gebracht, daß eine Verdünnung von 1 : 10 entstand. Anschließend wurde die Leber durch Gefrieren (30 Minuten bei -80°C) aufgeschlossen und nach dem Auftauen 2 x 15 Sekunden in einem Glaspotter mit Teflonstempel homogenisiert. Diese Methode hatte sich im Vergleich mit anderen als die wirksamste und schonendste mit den geringsten Enzymaktivitätsverlusten erwiesen (4). In der Sorvall

Kühlzentrifuge wurde wurde das Homogenat bei 4°C 10 Minuten lang bei 9000 U/min zentrifugiert. Das Sediment (S 1) wurde mit Phosphatpuffer(0,2N K_2HPO_4, 0,2N KH_2PO_4, 10mM EDTA) auf 1 : 20 verdünnt, erneut kurz aufgepottert und zur Bestimmung der strukturgebundenen Enzyme (OCT, SD) eingesetzt. Der Überstand (Ü 1) des Sorvall-Sediments wurde in der Ultra-Zentrifuge bei 4°C bei 42000 U/min für 60 Minuten zentrifugiert. Das jetzt entstandene Sediment wurde mit 1,15N KCl auf 1 : 100 verdünnt und bildete die Mikrosomenfraktion, in der Cyt.c Red (NAD- und NADP-abhängig) und die G-6-Pase bestimmt wurden. Der Überstand (Ü 2) wurde auf 1 : 20 mit Phosphatpuffer (s.o.) weiterverdünnt und enthielt als Homogenat die löslichen Enzyme.

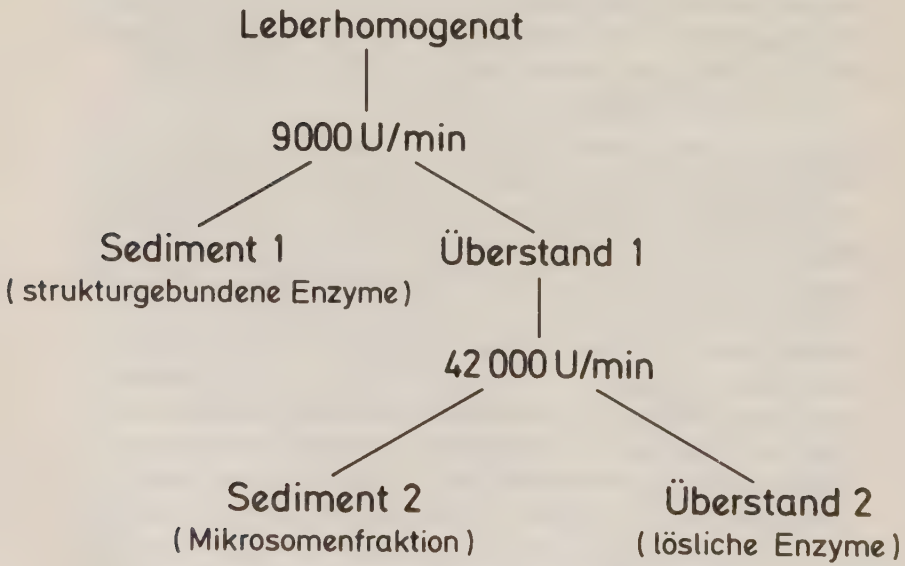


Abbildung 1 : Schematische Darstellung der Aufarbeiten des Lebergewebes zur quantitativen Bestimmung von Enzymen verschiedener Kompartimente.

Für die Enzymbestimmung bei den getöteten Tieren wurde ein leicht modifiziertes Verfahren angewandt. Für die Präparation der strukturgebundenen Enzyme und der Mikrosomen wurde auf den Gefrieraufschluß verzichtet und das Gewebe nur durch Pottern (2 x 15 sec) aufgeschlossen. Zur Herstellung des Homogenats für lösliche Enzyme wurde die Leberprobe durch Homogenisieren mit dem Ultra-Thurrax aufgeschlossen. Das übrige Vorgehen gleicht in beiden Fällen dem für die Leberoperationen angegebenen.

Bei allen Arbeitsgängen wurde strikt darauf geachtet, daß die Proben nicht über 4°C erwärmt wurden.
Für die Bestimmungen, die nicht sofort durchgeführt werden konnten, wurden die aufgearbeiteten Proben bei -80°C eingefroren. Für alle Enzyme mit Ausnahme der ADH, GPT, HK, GK, F-6-PK hatten Vorversuche ergeben, daß durch die Lagerung bei -80°C und erneutes Auftauen kein Aktivitätsverlust erfolgt (4). Die oben genannten Enzyme wurden deshalb sofort nach der Aufarbeitung des Gewebes gemessen.

3. Testmethoden

Alle Enzyme und Substrate wurden, wenn nicht anders angegeben, im optischen Test mit einem registrierenden Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 334 nm bestimmt. Die Enzymbestimmungen wurden bei konstanter Temperatur von 25°C durchgeführt.
Zum Pipettieren wurden neben Glasgeräten die automatischen Pipetten Typ "Marburg" der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg, verwandt.
Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf die einzelnen Lösungen.

3.1 Substratteste

L a k t a t

Prinzip der Reaktion

$$\text{L-Laktat} + \text{NAD} \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH}$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite des Laktats, daher müssen die Reaktionsprodukte aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Protonen werden durch alkalisches Reaktionsmilieu, Pyruvat als Hydrazon unter hohem NAD-Überschuß abgefangen.

Testansatz

0,840 ml Hydrazin-Glyzin Puffer (0,4 M / 1 M, pH 9,0)
0,050 ml Probe (Ü 2)
0,100 ml NAD (33 mg/ml)
Start mit 0,010 ml LDH

Pro Testserie wurde die Verunreinigung des Puffers an Laktat bestimmt. Dazu enthielt der Testansatz statt der Probe 0,050 ml Aqua bidest.

P y r u v a t

Prinzip der Reaktion

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Laktat} + \text{NAD}$$

Testansatz

0,480 ml TRA-Puffer (0,5 M TRA / 5 M EDTA, pH 7,6)
0,200 ml Probe (Ü 2)
0,010 ml NADH (7mg/ml)
Start mit 0,010 ml LDH

Äthanol

Die Äthanolbestimmung erfolgte mit der Biochemica Test Combination für Blutalkohol, C.F. Boehringer GmbH, Mannheim.

Der Testansatz wurde wie folgt modifiziert:

0,900 ml Testgemisch
0,100 ml Probe (Ü 2)
Start mit 0,005 ml ADH

Harnsäure

Harnsäure wurde im UV-Test mit der Uricase-Methode nach Jørgensen, angegeben bei Bergmeyer (2) bestimmt.

Die Testvorschrift und die Chemikalien stammen aus der Biochemica Test Combination für Harnsäure der Fa. Boehringer, Mannheim. Die Messung erfolgte bei 293 nm im Zeiss Spektral-Photometer.

Harnstoff

Harnstoff wurde nach Bernt und Bergmeyer (2) in einer Indikatorreaktion mit Phenol und Hypochlorid bestimmt.

Testvorschrift und Chemikalien sind der Biochemica Test Combination für Harnstoff, Boehringer, Mannheim, entnommen. Gemessen wurde im Eppendorf-Photometer mit einer Hg-Lampe bei 525 nm.

Allantoin

Allantoin wurde in der Rimini-Schryver Reaktion nach der Methode von Young und Conway bestimmt (83). Die Messung erfolgte im Zeiss Spektral-Photometer bei 525 nm gegen einen Leerwert.

Natrium, Kalium

Natrium und Kalium wurden im Digital Flammenphotometer EEL 170 der Fa. Evans Electroselenium LTD, Halstaed Essex, England, gemessen.

Triglyzeride

Für die Triglyzeridbestimmung wurde die bei Randle (61) angegebene Methode verwandt.

Protein

Der Proteingehalt der Leber wurde nach der von Weichselbaum (79) angegebenen Methode, modifiziert von Bode (10) bestimmt, wobei der Lipid-bedingte Trübungsfehler durch Zugabe von KCN erfaßt wird. Die Bestimmung erfolgte im Eppendorf Photometer bei 546 nm.

Cytochrom P_{450}

Methode und Testansatz wurden von McLean et al übernommen (50).

3.2 Enzymteste

3.2.1 Lösliche Enzyme

ADH

Prinzip der Reaktion

$$C_2H_5OH + NAD \xrightarrow{ADH} CH_3CHO + NADH$$

Testansatz

0,900 ml Pyrophosphatpuffer (75 mM Pyrophosphat, 75 mM Semikarbazid, 21 mM Glycerin, pH 8,7) (20 mg/ml)
0,020 ml NAD
0,100 ml Homogenat 1 : 20 (Ü 2)
Start mit 0,020 ml 10% (v/v) Äthanol

G - 6 - P D H

Das Prinzip für die Messung der G-6-PDH ist bei Bergmeyer (2) angegeben.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100mM TRA, 10 mM EDTA, pH 7,6)
0,285 ml Aqua bidest
0,050 ml Leberhomogenat 1 : 20 (Ü 2)
0,010 ml NADP (20 mg/ml)
Start mit 0,005 ml G-6-P (60 mg/ml)

H e x o k i n a s e - G l u c o k i n a s e

Die Bestimmung dieser beiden Enzyme erfolgte in einem von Bergmeyer (2) angegebenen Verfahren.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA, 16 mM $MgSO_4$, pH 7,6)
0,210 ml Aqua bidest
0,010 ml NADP (40 mg/ml)
0,010 ml ATP (60 mg/ml)
0,010 ml G-6-P-DH
0,010 ml Glucose 50 mM
Start der Reaktion mit 0,100 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20.

Zur Messung der Glucokinase wurde der oben angegebene Testansatz noch einmal mit 0,020 ml Glucose 2,5 M nachgestartet.

Fructose-6-phosphat-Kinase

Die Bestimmung erfolgte nach dem bei Heinz (26) angegebenen Verfahren.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA, 16 mM $MgSO_4$, pH 7,6)
0,240 ml Aqua bidest
0,010 ml ATP (60 mg/ml)
0,010 ml NADH (10 mg/ml)
0,010 ml FDP-Ald
0,010 ml GDH
0,010 ml TIM
0,010 ml Fructose-6-phosphat (32 mg/ml)
Start mit 0,050 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1: 20

Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase

Gemessen wurde nach dem bei Bergmeyer (2) angegebenen Prinzip mit folgender Abwandlung der Testzusammensetzung:

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA, pH 7,6)
0,250 ml Aqua bidest
0,010 ml NADH (10 mg/ml)
0,010 ml TIM
0,010 ml GDH
0,050 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20
Start der Reaktion mit 0,020 ml Fructose-1,6-diphosphat (40 mg/ml)

Fructose-1,6-diphosphatase

Das Prinzip dieses Testes ist bei Bergmeyer (2) angegeben.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA, 16 mM $MgSO_4$, pH 7,6)
0,215 ml Aqua bidest
0,010 ml NADP (20 mg/ml)
0,005 ml Cystein (87 mg/ml)
0,005 ml PGI
0,005 ml G-6-PDH
0,010 ml FDP
Start mit 0,100 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20

GOT, GPT

GOT und GPT wurden nach Vorschrift und mit Chemikalien aus der Biochemica Test Combination für GOT bzw. GPT der Fa. Boehringer, Mannheim, gemessen.

Glycerin-1-phosphat-Dehydrogenase

Das Prinzip, welches dieser Reaktion zugrunde liegt, ist bei Bergmeyer (2) entnommen.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA, pH 7,6)
0,280 ml Aqua bidest
0,010 ml NADH (10 mg/ml)
0,050 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20
Start der Reaktion mit 0,010 ml Dihydroxyacetonphosphat-Dimethylketal (40 mM)

Glyzerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase

Die Bestimmung dieses Enzyms wurde nach dem von Beisenherz u. Mitarb. (1) beschriebenen Verfahren vorgenommen.

Testansatz

0,350 ml TRA-Puffer (100 mM TRA, 10 mM EDTA)
0,255 ml Aqua bidest
0,010 ml NADH (10 mg/ml)
0,010 ml ATP (60,5 mg/ml)
0,010 ml GSH (120 mM)
0,030 ml PGK
0,005 ml $MgSO_4$ (330 mM)
0,020 ml Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20
Start mit 0,010 ml 3-Phosphoglyzerat (350 mM)

A r g i n a s e

Das Prinzip der Reaktion zur Bestimmung der Arginase sowie der Testansatz sind bei Greenberg (22) angegeben.

X a n t h i n o x y d a s e

Die Messung der Xanthinoxydase erfolgte nach dem Prinzip und in dem Testansatz von Bergmeyer (2).

Isocitrat-Dehydrogenase (NAD-abhängig)

Die NAD-abhängige IDH wurde nach dem von Siebert (71) angegebenen Prinzip bestimmt.

Testansatz

0,350 ml PO_4-Puffer
0,270 ml Aqua bidest
0,050 Leberhomogenat (Ü 2) 1 : 20

0,020 ml NAD (33 mg/ml)
0,010 ml ADP (47,1 mg/ml)
0,005 ml $MgCl_2$ (0,5 M)
Start mit 0,005 ml d.1. Isocitrat

3.2.2 Strukturgebundene Enzyme

Ornithin-carbamyl-Transferase

Das Reaktionsprinzip und die Testzusammensetzung zur Messung der OCT stammen von Bergmeyer (2).

Succinat-Dehydrogenase

Das Prinzip dieser Reaktion ist bei Slater (72) angegeben

Testzusammensetzung

0,350 ml Phosphatpuffer (0,2 M, 10 mM EDTA, pH 7,4)
0,280 ml Aqua bidest
0,020 ml Cyt. c (260 mg/ml)
0,010 ml KCN (50 mM)
0,020 ml Succ-Na (1 M)
Start mit 0,020 ml Probe (S 1)

Die Messung erfolgte bei 546 nm im Eppendorfphotometer.

3.2.3 Mikrosomale Enzyme

Glucose-6-phosphatase

Prinzip der Reaktion und Testzusammensetzung sind bei Bergmeyer (2) entnommen.

Cytochrom-c-Reduktase

Prinzip und Testzusammenstellung sind bei Mayer et al (48) angegeben.

4. Benutzte Substanzen

Die Enzyme und Coenzyme für die Testansätze stammen von der Firma C.F. Boehringer & Sohn GmbH, Mannheim. Die übrigen Chemikalien waren Standardpräparate (p.a. oder höchster erhältlicher Reinheitsgrad) der Firma Merck A.G., Darmstadt.

5. Zusätzlich verwendete Geräte

Eppendorf Tischzentrifuge Typ 3200
Tischzentrifuge Haereus Christ GmbH, Osterode, Typ 1730, 4000 RPM
Sorvall Superspeed RC-Z Kühlzentrifuge (Fa. Sorvall Inc. Norwalk, Connect., USA)
Beckman Ultrazentrifuge Modell C 5.50 (Beckman, Palo Alto, Calif., USA) mit Rotor 50 Ti
Zeiss Photometer: Spektralphotometer Typ PM Q II (Fa.C.Zeiss, Oberkochen)
Eppendorf Photometer, automatisch registrierend (Fa.Nethler und Hinz, Hamburg)
Beckman Spektralphotometer: Spectrophotometer Acta T.M.V. (Fa. Beckman Instruments GmbH, München)
Potter-Antriebsaggregat: AEG Bohrmaschine SB 2E-600 mit konstanter Laufgeschwindigkeit
Potterstäbe aus Teflon
Messer-Homogenisator Ultra-Turrax (Fa. Janke u. Kunkel, Staufen i. Br.)

6. Statistische Berechnungen

Außer den Mittelwerten und den Standardabweichungen wurde die Signifikanz von Differenzen zwischen dem Versuchskollektiv und der Kontrollgruppe nach dem t-Test von

Student berechnet. Da die Werte für die Enzymaktivitäten, wie an anderen Geweben nachgewiesen (20), eher logarithmisch als normal verteilt sind, wurden für die Berechnung der Signifikanz in diesem Falle die Logarithmen der Enzymaktivitäten eingesetzt.

Unterschiede in den beiden Gruppen wurden als signifikant angesehen, wenn $p \leqq 0{,}05$ war.

Die Berechnung erfolgte mit dem Tischkomputer Olivetti, Programma 101. Die p-Werte wurden den Geigy-Tabellen (17) entnommen.

III E R G E B N I S S E

Alle Zeitangaben beziehen sich auf den Versuchsbeginn mit erstmaliger Alkoholfütterung.

1. Gewichtsentwicklung

Das mittlere Ausgangsgewicht betrug in der Alkoholgruppe 242, in der Kontrollgruppe 245 Gramm (Abb. 2).
Bereits nach der zweiten Woche Alkoholfütterung zeigte die Versuchsgruppe eine deutliche Verzögerung der Gewichtszunahme, die bis zum Ende des Versuchs in der 90. Woche stets signifikant blieb ($p < 0{,}025$).
Beide Gruppen erreichten nach einem zunächst steilen Anstieg der Wachstumskurven, die dann immer flacher wurden, in der 54. Woche annähernd ein Plateau. Dieses Plateau lag bei der Alkoholgruppe in der 90. Woche bei 420 g, bei der Kontrollgruppe bei 470 g, allerdings mit erheblichen Schwankungen der Einzelwerte (Standardabweichung von 72 g bzw. 58 g.)

Abbildung 2 : sh. S. 19.

2. Absterberate

Bis zur 84. Woche hatten von den 65 Versuchstieren 23 Tiere = 35,4 % den Versuch überlebt. Bei den Kontrolltieren lebten von 34 noch 13 Tiere = 38,2 %.
Die Kurve der Absterberate fällt bei beiden Gruppen mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, wobei jedoch zu Beginn des 10. Monats sowie im 15. Monat Episoden erhöhter Sterblichkeit zu beobachten sind (Abb. 3).

Abbildung 3 : sh. S. 20.

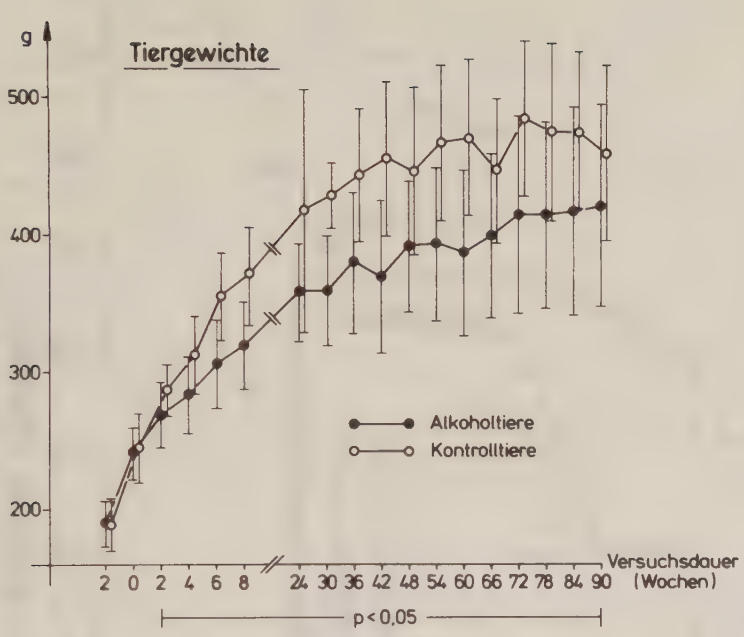


Abbildung 2 : Entwicklung der durchschnittlichen Tiergewichte von Alkoholtieren im Vergleich zu den mit Wasser gefütterten Kontrolltieren bei gleichartiger Kost.

(Dargestellt ist - wie auch in allen weiteren Abbildungen - der Mittelwert sowie die einfache Standardabweichung)

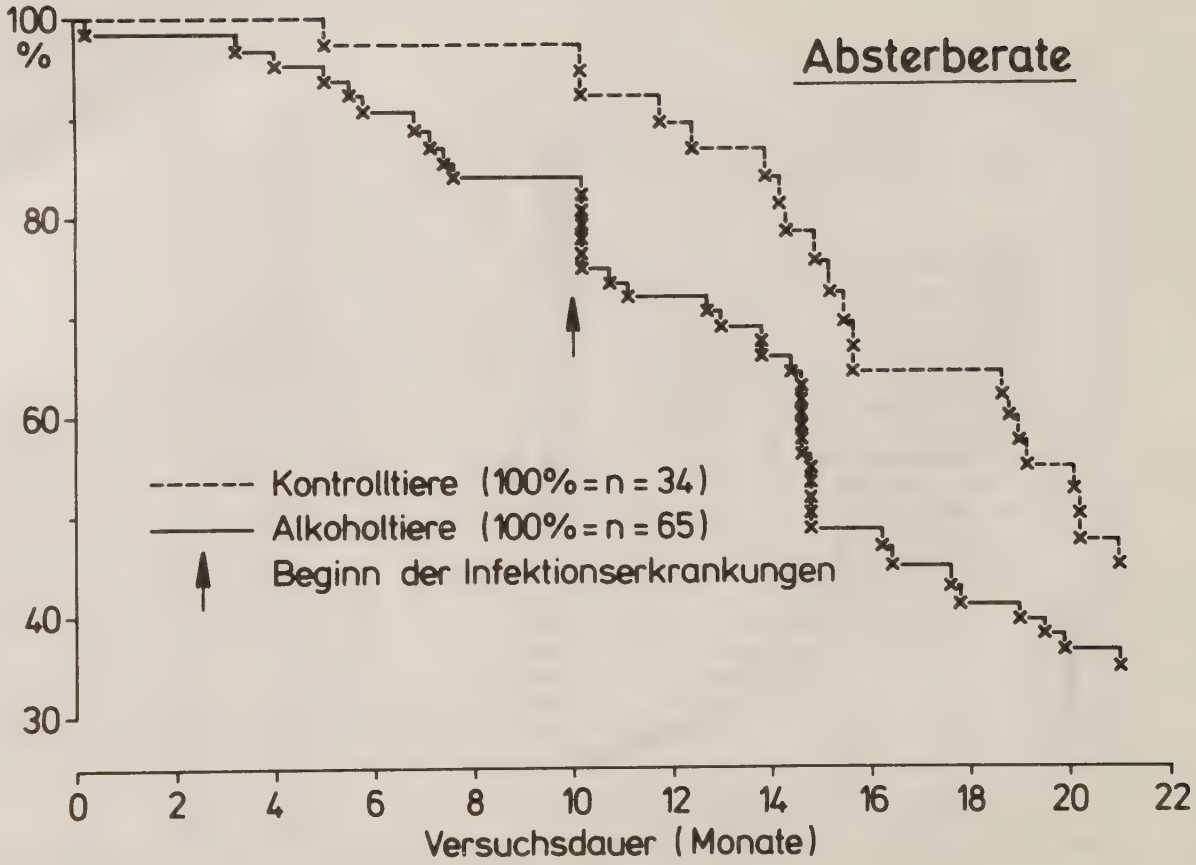


Abbildung 3 : Darstellung der Absterberate von Alkoholtieren und Kontrolltieren

3. Futterverbrauch (Tab. 1)

Der Futterverbrauch pro Tier und Tag betrug zu Beginn des Versuchs bei den Alkoholtieren 18,9 ± 1,3 g und bei den Kontrolltieren 20,9 ± 0,7 g (Abb. 4)

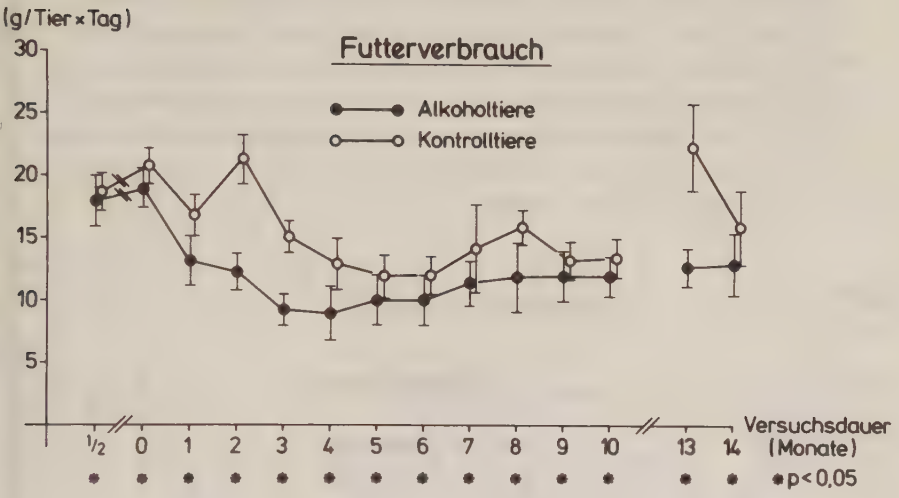


Abbildung 4 : Täglicher Futterverbrauch der Alkohol- und Kontrollgruppe, bezogen auf das Einzeltier.

Nach Beginn der Alkoholfütterung fiel der Futterbedarf zunächst steil ab und pendelte sich dann auf einem Niveau von 13,0 g ein. Im Gegensatz dazu stieg der Futterbedarf bei den Kontrolltieren bis zu einem Zeitpunkt von 2 Monaten nach Versuchsbeginn, um danach entsprechend dem Verlauf bei den Versuchstieren auf ein Plateau von 15,0 g abzufallen.

Die Differenz des Futterverbrauchs bei beiden Gruppen betrug durchschnittlich 25 % und war damit zu jedem Zeitpunkt signifikant.
Weniger deutlich waren die Unterschiede bei der Berechnung des Futterverbrauchs bezogen auf das Körpergewicht der Tiere (Abb. 5). Nach einem steilen Abfall erreichte der Futterbedarf der Alkoholtiere nach 2 Monaten den Wert von 30,3 ± 3,4 g/kgKG, der über die ganze Dauer des Versuchs mit nur leichten Abweichungen erhalten blieb. Der Futterverbrauch der Kontrolltiere zeigte im Vergleich zur Versuchsgruppe einen um 2 Monate verzögerten Abfall auf das gleiche Niveau. Dabei waren die Schwankungen nach unten und oben in dieser Gruppe aber größer, so daß sich daraus in einigen Fällen signifikante Differenzen ergaben.

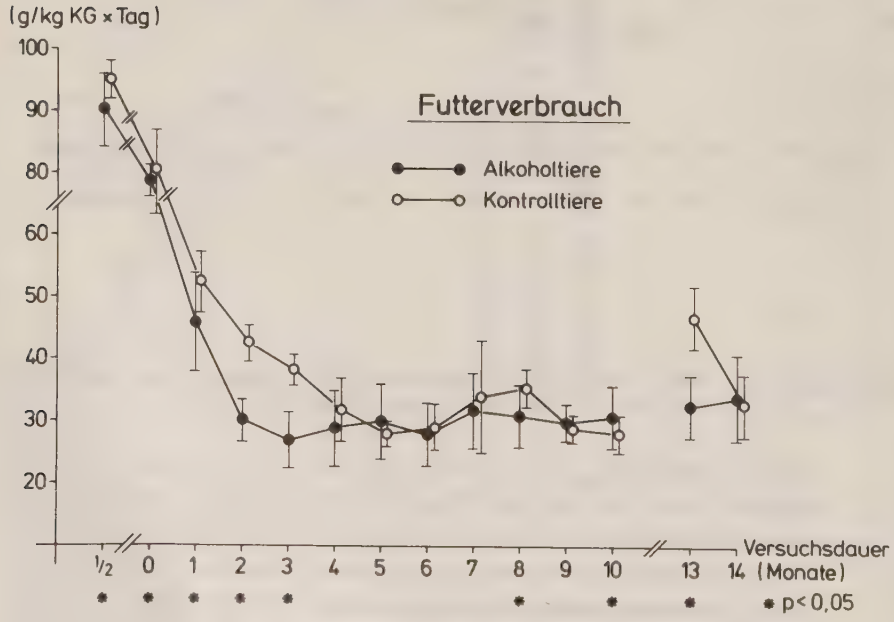


Abbildung 5 : Täglicher Futterverbrauch der Alkohol- und Kontrollgruppe, bezogen auf das Körpergewicht der Tiere.

4. Flüssigkeitsverbrauch (Tab. 1)

Die Kurven für die Flüssigkeitsaufnahme (Abb. 6) ähneln denen des Futterbedarfs: Die Flüssigkeitsaufnahme pro Tier fiel in beiden Gruppen nach einem anfänglichen Anstieg ab und behielt nach dem ersten Monat bis zum Ende des Versuchs etwa das gleiche Niveau bei. Dabei lagen die Werte der Kontrollen zu jedem Zeitpunkt bis auf zwei Ausnahmen signifikant über denen der Versuchsgruppe. Bemerkenswert war, daß die Flüssigkeitsaufnahme der Kontrollgruppe bezogen auf das Einzeltier sich immer mehr den Werten der Versuchsgruppe annäherte und in zwei Fällen sogar darunter lag.

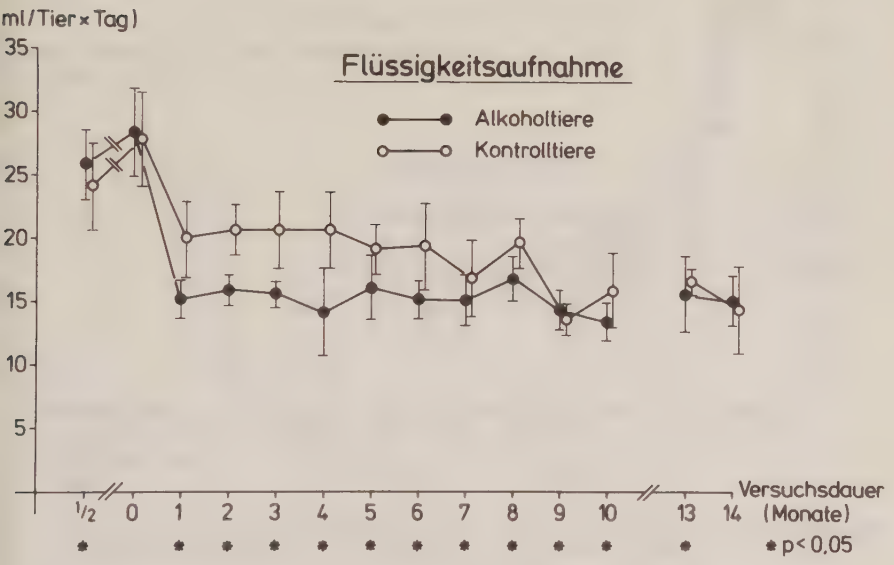


Abbildung 6 : Tägliche Flüssigkeitsaufnahme der Alkohol- und Kontrollgruppe, bezogen auf das Einzeltier.

Diese Tatsache spiegelte sich auch wieder in der Berechnung der Flüssigkeitsaufnahme pro kg Körpergewicht und Tag (Abb. 7): Nach dem initialen Abfall behielt die Versuchsgruppe ungefähr ein Plateau bei, während die Kontrollgruppe trotz anfänglich signifikant erhöhten Flüssigkeitsverbrauchs in der Flüssigkeitsaufnahme immer weiter abfiel und vom 7. Versuchsmonat an sogar ständig signifikant unter der Kontrollgruppe lag.

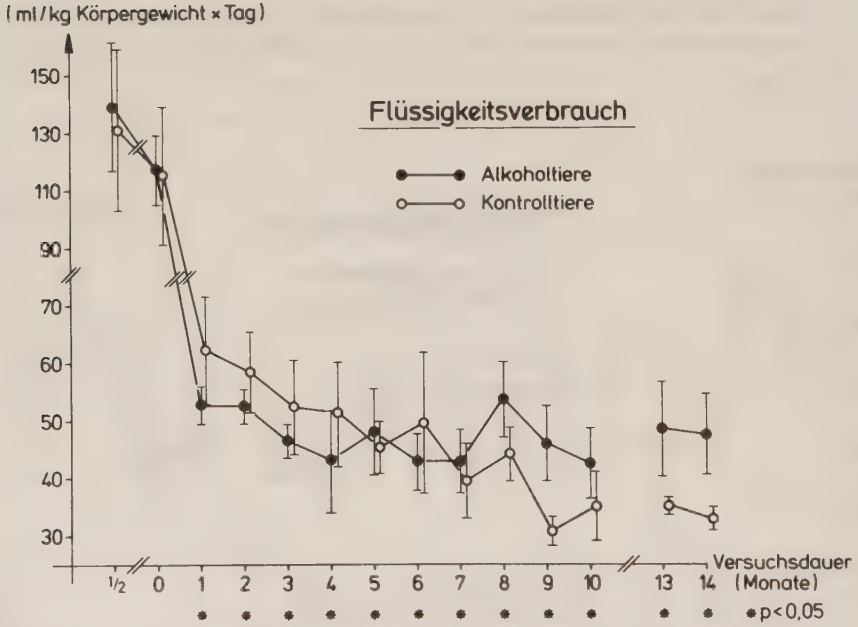


Abbildung 7 : Tägliche Flüssigkeitsaufnahme der Alkohol- und Kontrollgruppe, bezogen auf das Körpergewicht der Tiere.

5. Kalorienaufnahme (Tab. 1)

Die graphische Darstellung der Kalorienaufnahme pro kg Körpergewicht und Tag entspricht weitgehend der des Futterverbrauchs pro kg Körpergewicht und Tag (Abb. 8). Dabei ergibt sich jedoch eine Verschiebung der Kurve für die Alkoholtiere nach oben dadurch, daß zu dem Kaloriengehalt der Kost durchschnittlich 38 kcal/kg Körpergewicht und Tag zu addieren sind, die mit der Trinkflüssigkeit aufgenommen wurden. Damit war die Kalorienaufnahme der Alkoholtiere vom vierten Monat an mit einer Ausnahme stets signifikant höher als die der Kontrolltiere. Insgesamt decken die Alkoholtiere 24,3 % ihres Kalorienbedarfs durch den Alkoholkonsum, das entspricht einer Alkoholaufnahme von 5,3 g pro kg Körpergewicht am Tage.

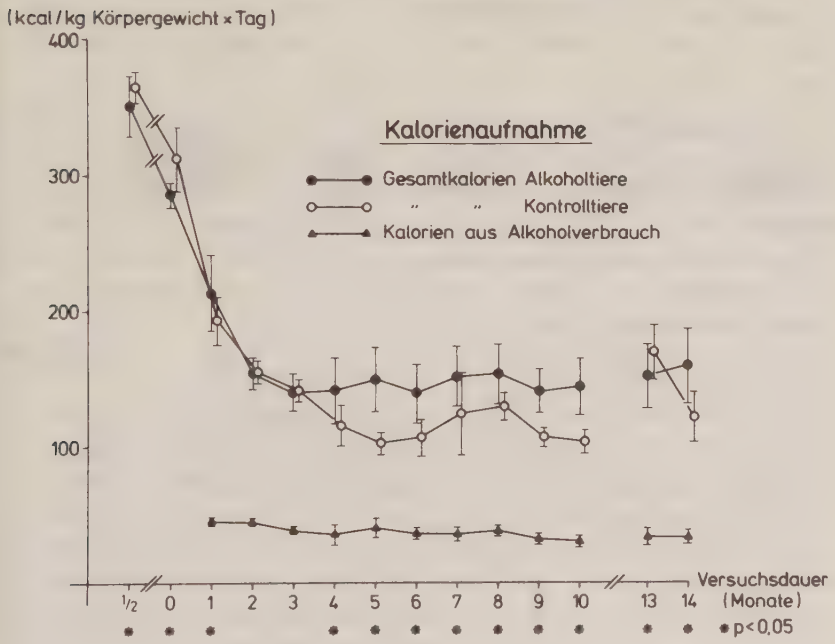


Abbildung 8 : Tägliche Gesamtkalorienaufnahme der Alkohol- und Kontrollgruppe, bezogen auf das Körpergewicht der Tiere unter Berücksichtigung der mit der Trinkflüssigkeit aufgenommenen Kalorien.

6. Stoffwechselversuche (Tab. 2)

Die genauen Meßergebnisse aller Stoffwechselversuche sind im Tabellenanhang am Schluß dieser Arbeit zusammengefaßt.

6.1 Versuch mit eiweißarmer Kost (Versuchskost 1)

Der Futter- und Flüssigkeitsverbrauch, bezogen auf das Körpergewicht, lag bei den Kontrolltieren meist leicht über dem der Alkoholtiere. Das entspricht auch den Messungen "im Intervall".

Die Kotmenge lag bei der Kontrollgruppe leicht höher als bei der Versuchsgruppe. Sowohl beim Futter- und Flüssigkeitsverbrauch als auch bei der Kotproduktion glichen sich im Verlauf des Langzeitversuchs die Werte beider Gruppen immer mehr einander an. Das Verhältnis Kotmenge zu Gesamtfutteraufnahme betrug bei den Alkoholtieren 1 : 10,8, bei den Kontrolltieren 1 : 9,8.

Die Urinmenge der Versuchstiere erreichte nur durchschnittlich 40 % der Menge, die bei den Kontrolltieren gemessen wurde. Damit waren die Differenzen in 7 von 8 Fällen signifikant (Abb. 9). Während bei den Kontrolltieren 34,8 % der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge als Urin wieder abgegeben wurden, schieden die Alkoholtiere nur 13,7 % der Trinkmenge auf diese Weise wieder aus.

(Abb. 9 sh. S. 27)

Die Konzentration für harnpflichtige Stoffe im Urin war bei den Alkoholtieren höher als bei der Kontrollgruppe. Sowohl Harnstoff als auch Harnsäure und Allantoin wurden in erheblich konzentrierterer Form ausgeschieden. Trotzdem lag die Gesamtausscheidung dieser Stoffwechselendprodukte bis auf wenige Ausnahmen bei den Versuchstieren deutlich unter der über Meßperioden von 2 Tagen ausgeschiedenen Menge in der Kontrollgruppe. Die gleichen Verhältnisse finden sich auch

wieder bei der Ausscheidung von Elektrolyten im Urin: Bei doppelt so stark konzentriertem Urin an Natrium und Kalium war die Gesamtausscheidung bei den Alkoholtieren jedoch stets niedriger als bei den Kontrolltieren.

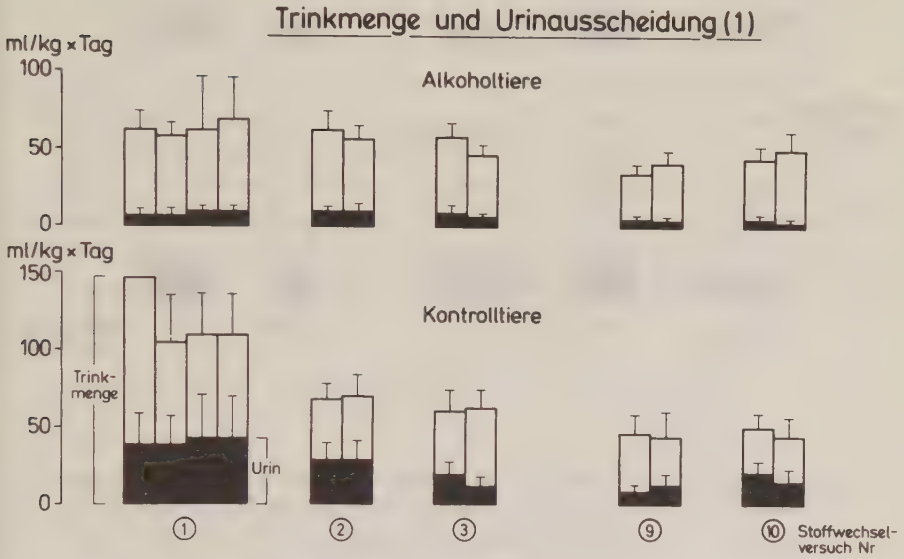


Abbildung 9 : Verhalten von Trinkmenge und Urinausscheidung, ermittelt in speziellen Stoffwechselkäfigen nach einer jeweils 3-tägigen, der Adaptation dienenden Vorperiode.
Die Stoffwechselversuche wurden zu verschiedenen Zeiten durchgeführt. In Klammern ist der jeweilige Monat nach Beginn der Alkoholfütterung angegeben: Nr. 1 (1), Nr. 2 (2), Nr. 3 (4), Nr. 4 (5), Nr. 5 (6), Nr. 6 (7), Nr. 7 (8), Nr. 8 (9), Nr. 9 (10), Nr. 10 (13).
Weitere Einzelheiten sind dem Text zu entnehmen.

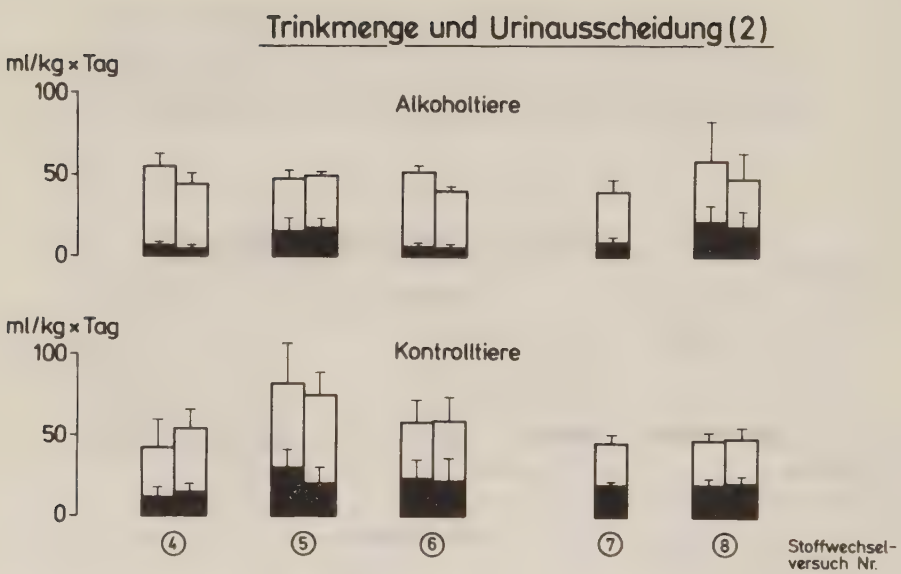


Abbildung 3/2 : Verhalten von Trinkmenge und Urinausscheidung, ermittelt in speziellen Stoffwechselkäfigen nach einer jeweils 3-tägigen, der Adaptation dienenden Vorperiode.
Weitere Erklärungen siehe Abb. 3.

6.2 Versuche unter Standardkost

Wurde beiden Gruppen statt der eiweißarmen-fettreichen Kost eine Standardkost verfüttert (Stoffwechselversuch 5), so blieben die Futter- und Flüssigkeitsaufnahme bei den Alkoholtieren zwar unverändert, die Kotausscheidung stieg aber bei beiden Gruppen auf das Doppelte und auch die Urinausscheidung lag bei den Alkoholtieren dreimal so hoch wie unter Versuchskost und damit in Relation zur Flüssigkeitsaufnahme sogar noch höher als bei den Kontrolltieren. Auch die Ausscheidung von Harnstoff und Harnsäure war unter diesen Versuchsbedingungen wesentlich höher, wobei jedoch auch hier die charakteristischen Verhältnisse mit konzentrierterem Urin bei verminderter Gesamtausscheidung in der Alkoholgruppe erhalten blieben. Allantoin und Elektrolyte wurden in diesem Versuch nicht bestimmt.

6.3 Versuch unter eiweißarmer Kost und Wasser

Wenn den Alkoholtieren zusätzlich Wasser ad libitum (Stoffwechselversuch 8) angeboten wurde, so nahm die Gesamtflüssigkeitsaufnahme gegenüber Versuchen, in denen nur 15 % Alkohollösung als Trinkflüssigkeit verabreicht wurde, nur unwesentlich zu. Der Flüssigkeitsbedarf wurde in diesem Falle aber nur noch zu durchschnittlich 20 % durch die Aufnahme der Alkohollösung gedeckt und das Wasser als Trinkflüssigkeit bevorzugt. Trotz der wenig geänderten Gesamtflüssigkeitsaufnahme war die Urinausscheidung um durchschnittlich das 3-fache erhöht und erreichte damit die Werte der Kontrollgruppe.

6.4 Versuch mit angereicherter Kost (Versuchskost 2)

Um eine verringerte Proteinaufnahme durch niedrigen Futterverbrauch bei den Alkoholtieren auszuschließen wurde im Stoffwechselversuch 9 dieser Gruppe eine mit Eiweiß angereicherte Diät angeboten, die 13 % Casein enthielt (Versuchskost 2). Die Kontrolltiere erhielten weiterhin die Versuchskost 1 mit 10 % Casein. Unter diesen Bedingungen war die Proteinaufnahme berechnet pro kg Körpergewicht und Tag bei den Alkoholtieren um knapp 30 % höher als bei den Wassertieren. Flüssigkeitsverbrauch sowie Kot- und Urinausscheidung blieben davon unbeeinflußt, während die Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure und Allantoin zwar gegenüber den Versuchen mit der Versuchskost 1 erhöht war, das Verhältnis zu den Kontrolltieren mit verminderter Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen bei stärkerer Konzentration des Urins aber gewahrt blieb.

7. Alkoholabbaurate (Tab. 3)

Zur Bestimmung der Alkoholabbaurate wurde 30 und 60 Minuten nach Injektion von Alkohol der Blutalkoholgehalt bestimmt. In 5 von 8 Serien mit jeweils 12 Tieren wiesen die Alkoholtiere einen im Mittelwert erhöhten Alkoholumsatz auf. In den übrigen 3 Testserien wurde bei den Wassertieren der jeweils höhere Alkoholmetabolismus beobachtet. Bei der großen Streuung der Einzelmessungen waren die Differenzen für jede Gruppe jedoch nur einmal signifikant.

Der jeweils höchste Alkoholumsatz wurde in der Alkohol- und in der Kontrollgruppe gleichermaßen in einer Serie bestimmt, die nach 21-tägiger Fütterung mit Standardkost unter Beibehaltung der Versuchsflüssigkeiten Wasser beziehungsweise 15 % Äthanol durchgeführt wurde (Versuch Nr. 6).

In dem gleichen Versuch wurde auch der Laktat- und Pyruvatgehalt im Blut bestimmt.
Die Laktatwerte zeigen zwar in mehreren Fällen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, jedoch fallen diese Signifikanzen wechselnd für die beiden Gruppen positiv aus.

Auffallend ist der Abfall des Laktatspiegels 60 Minuten p.i. gegenüber dem Wert von 30 Minuten p.i. in 5 von 8 Fällen in der Alkoholgruppe und in 6 von 8 Fällen in der Kontrollgruppe.
Die Messung des Pyruvatspiegels ergab in den meisten Fällen (6 von 8) sowohl nach 30 als auch nach 60 Minuten höhere Gehalte bei den Alkoholtieren. Eine Tendenz der Änderung des 60-Minutenwertes gegenüber dem 30-Minutenwert ist bei beiden Gruppen nicht zu erkennen.
Der Quotient Laktat/Pyruvat, der aus den gemessenen Werten errechnet wurde, war sowohl 30 Minuten p.i. als auch 60 Minuten p.i. in 6 bzw 7 von 8 Serien bei den Wassertieren im Vergleich zur Alkoholgruppe erhöht. Diese Erhöhungen sind zum Teil signifikant. Auch hier läßt sich über die gesamte Dauer des Versuches keine Tendenz in der Änderung der Werte erkennen.

8. Harnsäure im Serum

Die Bestimmung von Harnsäure im Serum von Ratten, die zwischen dem 6. und 9. Versuchsmonat getötet wurden, ergab für die Kontrolltiere zwar leicht höhere Werte als für die Alkoholtiere, die Differenz zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Harnsäure im Serum - Angaben in Mol/ml (n = 11)

Alkoholtiere	0,106 ± 0,031
Kontrolltiere	0,118 ± 0,034

9. Enzymaktivitäten und Protein- und Fettgehalt der Leber

Die Ergebnisse der Bestimmungen der Enzymaktivitäten in der Leber sowie des Leberfettgehalts und einer differenzierten Proteinbestimmung sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

10. Leberhistologie

Die histologische Auswertung der Leberpräparate ergab keinen eindeutigen Unterschied in der Lebermorphologie der Alkoholtiere und der Kontrolltiere.
Bei den 16 Alkoholtieren, die laparotomiert wurden, bestand in sechs Fällen eine sehr leichte Fetteinlagerung in die Leber im Gegensatz zu acht Fällen bei den mit Wasser gefütterten 16 Kontrolltieren. Eine Fibrose wurde bei den alkoholgefütterten Tieren niemals gesehen, ebensowenig eine Fettleberhepatitis oder eine Zirrhose. Bei den Kontrolltieren fand sich zweimal eine sehr geringe portale Fibrose, für so ausgeprägte Veränderungen, wie sie von Beobachtungen am Menschen mit vergleichsweise ähnlich langer Alkoholanamnese bekannt sind, ergab sich jedoch kein Hinweis.

IV. DISKUSSION

Die oft beschriebene wachstumshemmende Wirkung der Alkoholfütterung zeigt sich auch in diesen Versuchen: Bei etwa gleichem Ausgangsgewicht wies die Alkoholgruppe schon nach 14-tägiger Alkoholfütterung ein deutlich niedrigeres mittleres Körpergewicht auf als die mit gleicher Kost und Wasser gefütterte Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der Gewichtsentwicklung blieben zu jedem Zeitpunkt signifikant, wenngleich mit längerer Dauer des Versuchs die Gewichte der Alkoholgruppe sich immer mehr denen der Kontrollgruppe anglichen.
Der zunächst steile Anstieg der Wachstumskurve in beiden Gruppen läßt sich dadurch erklären, daß die noch jugendlichen Tiere ihre Wachstumsphase zu Versuchsbeginn noch nicht abgeschlossen hatten. Der noch immer leichte Anstieg der Gewichtskurve auch über die 60. Woche hinaus liegt möglicherweise daran, daß einige schwächere Tiere mit niedrigem Gewicht vorzeitig aus dem Versuch herausfielen: Durch plötzlichen Tod dieser Tiere entstand eine natürliche Auswahl kräftigerer Tiere. Während Mitidieri (55) nach 15-tägiger, Hawkins (25) nach 12-wöchiger und Patek (59) sogar nach 19-monatiger Alkoholfütterung bei gleichzeitig hohem Eiweißgehalt der angebotenen Kost keine Unterschiede im Wachstumsverhalten zur Vergleichsgruppe feststellen konnte, berichten andere Autoren über deutliche Wachstumsverzögerung nach längerer Alkoholexposition bei der Ratte (24, 51, 58). Ratcliffe (62) führt dieses verzögerte Wachstum, welches harmonisch und "maßstabsgetreu" abläuft, auf eine verminderte Sekretion von STH im Rahmen einer generalisierten Suppression der Hormone des HVL durch Alkohol zurück. Als weitere mögliche Erklärung für dieses Phänomen geben Koch (35) und Klatskin (33) an, daß der physikalische Brennwert des Alkohols nicht dem physiologischen enspricht und da-

durch trotz erhöhter Kalorienaufnahme bei den Alkoholtieren eine gegenüber den Kontrolltieren verminderte Aufnahme für anabole Prozesse tatsächlich verwertbarer Kalorien resultiert.

Nach einer Versuchsdauer von 21 Monaten lebten von den Tieren, die mit Alkohol gefüttert wurden nur noch 35,4 %. Aber auch die Kontrollgruppe wies eine nur wenig geringere Absterberate auf : 38,2 % der Tiere dieser Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben. Während in den ersten 8 Monaten die Alkoholtiere eine deutlich höhere Sterblichkeit aufwiesen, liegt sie im folgenden Zeitraum sogar leicht unter der der Kontrollgruppe. Erhöhte Absterberaten bei Alkoholtieren wurden auch von Gomez-Dumm (21), Hawkins (25) und Patek (58) festgestellt. Als häufigste Todesursache nannten Koch (34) und Patek (59) eine bei mit Alkohol gefütterten Tieren deutlich höhere Inzidenz von Infektionen, besonders von Pneumonien.
Diese Beobachtung bestätigt sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung: 60 % der gestorbenen oder wegen ihres schlechten Gesundheitszustandes, der ihr baldiges Verenden andeutete, getöteten Ratten wiesen Lungenveränderungen auf, die von einfacher Pneumonie bis zu massiven Abszessen reichten, welche nicht selten einen Lungenflügel oder sogar die gesamte Lunge umfaßten, und die in Anbetracht des gesamten autoptischen Bildes für den Tod dieser Tiere verantwortlich gemacht werden müssen.
In 17 % wurde zusätzlich zu den Lungenveränderungen eine Hämaturie beobachtet. In 10 % war der Tod wahrscheinlich durch eine Pankreatitis verursacht und in weiteren 28 % konnte eine genaue Todesursache nicht festgestellt werden, wenngleich in der Mehrzahl auch dieser Fälle leichte pneumonische Lungenveränderungen beobachtet wurden. Auffällig an der graphischen Darstellung der Absterberate ist die Häufung von Todesfällen im 10. Monat und zu Beginn des

15. Monats. Das läßt sich dadurch erklären, daß im 10. Monat ein großer Teil der Versuchstiere beider Gruppen an einer Infektion der Atemwege erkrankte, die sich bestenfalls durch Absonderung eines blutig-eitrigen Sekrets aus der Nase, Niesen und vorübergehende Gewichtsabnahme äußerte, in vielen Fällen aber zu den oben beschriebenen schweren Lungenveränderungen führte. Als mutmaßlicher Erreger konnte Pasteurella pneumotropica aus dem Lungengewebe erkrankter Ratten isoliert werden, der möglicherweise nach einer Virusinfektion dieses auch von Schulz (69) beschriebene Krankheitsbild verursachte. Im 15. Monat wurde an 16 Tieren aus beiden Gruppen durch Laparotomie eine Lappenexzision der Leber durchgeführt. Zwar verstarb keines der Tiere während oder direkt nach der Operation, jedoch mußte eine erhöhte Absterbequote vom dritten postoperativen Tag festgestellt werden, wozu wohl auch das schon fortgeschrittene Alter der Tiere und die vorausgegangenen Erkrankungen beitrugen. Die Beobachtung, daß die Absterberate bei den Kontrolltieren vom 8. Monat ab größer als bei der Versuchsgruppe war, ist vielleicht dadurch mitbedingt, daß diese Tiere auf Grund der kleineren Zahl öfter zu Zwischenversuchen (Bestimmung der Alkoholabbaurate, Stoffwechselversuche) herangezogen werden mußten und so einer vermehrten Beanspruchung ausgesetzt waren als die Tiere der Versuchsgruppe.

Als Ursache für alkoholinduzierte Stoffwechselstörungen nehmen viele Autoren nicht einen direkten hepatotoxischen Effekt des Alkohols an, sondern messen einer qualitativen und/oder quantitativen Fehlernährung größere Bedeutung bei (3, 24, 30, 34, 35, 42, 59, 60, 65, 75). Aus gleichzeitigem Alkoholkonsum resultiert ein verminderter Bedarf an Kalorien aus anderen Nahrungsbestandteilen, der dann auch häufig mit einer zu geringen Aufnahme von Protein, Mineralstoffen und Vitaminen verbunden ist. Zusätzlich weisen Alkoholiker oft veränderte Ernährungsgewohnheiten mit einem

zu hohen Fett- und Kohlehydratanteil ihrer Kost zu Ungunsten des Eiweißanteils auf, aus denen sich ernährungsbedingte Mangelzustände ergeben können. Es ist gut belegt, daß bei Alkoholikern häufiger Zeichen einer ungenügenden Vitaminaufnahme (Beri Beri, Pellagra und Skorbut) auftreten, wahrscheinlich durch Aufnahme qualitativ und quantitativ unzureichender Nahrung, eventuell aber auch durch direkten Effekt des Alkohols auf die Resorption essentieller Nahrungsbestandteile im Dünndarm (16).

Um Verhältnisse mit einem reduzierten, aber unter Normalbedingungen, das heißt ohne gleichzeitige Alkoholzufuhr noch ausreichendem Eiweißangebot zu simulieren, wurde in diesem Versuch eine Kost verabreicht, die einen Proteinanteil von nur 10 % (w/w) enthielt und in der der Cholinanteil 0,01 % (w/w) ausmachte.

Unter diesen Bedingungen fiel der Futterverbrauch innerhalb der ersten vier Monate, was sich durch den zunächst noch vermehrten Futterbedarf während der zu Versuchsbeginn noch nicht völlig abgeschlossenen Wachstumsphase der Versuchstiere erklären läßt. Dabei ist die Futteraufnahme in der Versuchsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe etwas reduziert, weil die Alkoholtiere einen Teil ihres Kalorienbedarfs aus der Alkoholverbrennung bezogen. Vom vierten Monat an stieg der Futterverbrauch der Alkoholtiere wieder leicht an, während er bei den Kontrolltieren etwa konstant blieb. Somit ergibt sich eine ungefähre Angleichung des Futterverbrauchs in beiden Gruppen im Laufe des Versuches. Da die Alkoholtiere jedoch 25 - 30 % ihrer Kalorienaufnahme aus der zusätzlichen Alkoholaufnahme bezogen, ergibt sich daraus eine um diesen Wert erhöhte Gesamtkalorienaufnahme in der Versuchsgruppe. (Auf die Problematik der Berechnung des tatsächlich verfügbaren Brennwertes aus verschiedenen Kalorienträgern wurde bereits hingewiesen).

Der prozentuale Anteil der Protein-Kalorien an der Gesamtkalorienaufnahme reduzierte sich dadurch von 11,2 % in der Kontrollgruppe auf nur noch 8,6 % in der Alkoholgruppe.

Im Flüssigkeitsverbrauch ergab sich zunächst ein ähnlicher Verlauf wie er für den Futterverbrauch bereits erklärt worden ist. Während sich der Flüssigkeitsverbrauch bei den Alkoholtieren jedoch auf ein Plateau einstellte und konstant blieb, fiel er in der Kontrollgruppe bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich ab.

Vielfach beschrieben ist eine ausgesprochen diuretische Wirkung nach akuter Alkoholaufnahme, als deren Ursache eine verminderte Freisetzung von Antidiuretischem Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen angegeben wird (64, 70, 74). Bei den Stoffwechseluntersuchungen ergab sich als auffallender Befund eine bei den Alkoholtieren deutlich verminderte Urinproduktion. Gegenüber etwa 35 % bei den Kontrolltieren schieden die Tiere der Versuchsgruppe nur 14 % der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge auf diesem Wege wieder aus. Das entspricht einer um 60 % verminderten Urinproduktion.
Linkola (44) berichtet von einer deutlichen diuretischen Wirkung 90 Minuten nach Applikation von 1,2 g Alkohol/kg Körpergewicht bei der Ratte gegenüber der gleichen Menge Wasser. Diese diuretische Wirkung wird schwächer bei Erhöhung der einmaligen Alkoholdosis auf 2,4 g /kg Körpergewicht und bei Gabe von 4,8 g Alkohol/kg Körpergewicht fällt die Urinproduktion der mit Alkohol gefütterten Tiere so steil ab, daß sie nicht einmal mehr 50 % der Werte der Kontrolltiere erreicht, die mit der gleichen Menge Wasser gefüttert wurden. Linkola gibt für dieses Phänomen keine Erklärung.
Brodie et al. (12) beobachteten 18 Stunden nach Alkoholgabe eine vermehrte Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen und schlossen auch die Freisetzung weiterer Hormone aus der Hypothalamus-Hypophysenachse nicht aus. Sollte im

Langzeitversuch im Gegensatz zum Kurzzeitversuch vermehrt Antidiuretisches Hormon aus dem HHL freigesetzt werden, wofür jedoch keine Belege vorliegen, so könnte dadurch die geringere Urinausscheidung bei den Alkoholtieren erklärt werden.
Durch die vermehrte Ausschüttung von ACTH ergibt sich eventuell auch eine Stimulierung der Aldosteronfreisetzung, wenngleich Aldosteron weitgehend unabhängig von der ACTH-Wirkung auf die Nebennierenrinde ist (70). Da aber die übrigen Corticosteroide, die von Brodie (12) nach Alkoholgabe erhöht gefunden wurden, auch zum Teil mineralocorticoide Wirkung haben, ist eine antidiuretische Wirkung des Alkohols im Langzeitversuch auf diesem Wege denkbar. Daß jedoch neben der Alkoholkonzentration und der Dauer der Alkoholapplikation auch andere Faktoren für die Änderung der Urinproduktion mit zu berücksichtigen sind, zeigen die Ergebnisse des Stoffwechselversuchs Nr. 5:
Unter Standardkost, deren Proteingehalt mit 22 % (w/w) etwas mehr als doppelt so hoch ist wie der der Versuchskost, und die nur ein Drittel so viel Fett enthält, blieb die Flüssigkeitsaufnahme bei den Alkoholtieren unverändert, während sie bei den Kontrollen leicht anstieg. Auffallend ist jedoch, daß die Urinmenge bei den Versuchstieren trotz Alkoholfütterung in Relation zur aufgenommenen Flüssigkeitsmenge noch größer war als bei den mit Wasser gefütterten Kontrolltieren. Eine Erklärung, auf welche Weise die veränderte Kostzusammensetzung den Wasserhaushalt beeinflußt, kann nicht gegeben werden.
Ebensowenig konnte geklärt werden, auf welchem Wege die Tiere der Versuchsgruppe bei verminderter Urinausscheidung die aufgenommene Flüssigkeit wieder abgaben. Eine vermehrte Flüssigkeitsabgabe über den Kot konnte ausgeschlossen werden, da die Alkoholtiere, in Relation zur Futteraufnahme, sogar weniger Kot produzierten als die Kontrolltiere und der Kot sich in beiden Gruppen in seiner Konsistenz nicht

unterschied. Es erscheint deshalb wahrscheinlich, daß die mit Alkohol gefütterten Ratten ihren Wasserhaushalt zu einem bedeutenden Teil über eine gesteigerte Perspiration regeln.

Im Zusammenhang mit dem Genuß größerer Alkoholmengen wurde häufig ein erhöhter Harnsäurespiegel im Blut beschrieben und im Zusammenhang damit eine vermehrte Incidenz von Gichterkrankungen bei Alkoholikern (29, 37, 56, 59). Als mögliche Ursache dafür gibt Lieber (41) eine verminderte renale Harnsäureausscheidung an, welche durch eine über den alkoholinduzierte erhöhten Laktatspiegel im Blut den transtubulären Transport von Harnsäure in der Niere beeinflussen soll.

Exogen zugeführtes Laktat führte in diesem Versuch ebenfalls zu einer verminderten Harnsäureausscheidung mit Hyperuricämie. Lieber machte diese Beobachtung zwar nur an einem Probanden, sie wurde aber auch schon von Yü et al. (84) in gleicher Weise beschrieben. Newcombe (56) schreibt zusätzlich der durch Alkohol bewirkten Ketose bzw. Ketoacidose einen ähnlichen Effekt auf den tubulären Transport von Harnsäure zu wie einem erhöhten Laktatspiegel.
Einen ganz anderen Mechanismus für die Entstehung der Hyperuricämie nach Alkoholgenuß vermerken Grunst u. Mitarb. (23): Durch Messung des Harnsäurespiegels im Blut vor und nach Leberpassage beim Menschen konnten diese Autoren unter Alkoholeinfluß eine vier- bis sechsmal erhöhte Harnsäureproduktion in der Leber feststellen. Diesen Effekt führten Grunst u. Mitarb. nicht auf einen erhöhten Serumlaktatspiegel zurück, denn nach Laktatinfusion ohne Alkohol wurde im Gegensatz zu den Versuchen von Lieber keine Hyperuricämie beobachtet. Vielmehr machten sie die durch die Alkoholoxydation hervorgerufene Negativierung des cytosolischen Redoxpotentials mit einem ATP-Abfall der Leber im Gefolge für den erhöhten Harnsäurespiegel verantwortlich, der sich dann aus dem beschleunigten Abbau von Purinnucleotiden in der Leber ergibt.

Mc Donald (49) berichtet von einer nach Alkoholgabe erhöhten Harnsäureausscheidung im Urin. Er führt dies auf einen vermehrten Proteinabbau zurück, der sich aus einem relativen Kalorienmangel durch die im Stoffwechsel weniger gut nutzbaren Alkoholkalorien ergibt. Mit einer erhöhten Gluconeogenese aus Aminosäuren begründet Israel (27) die Beobachtung, daß in Rattenlebern in vitro nach Alkoholapplikation die Harnsäureproduktion als Folge der vermehrten Desaminierung gesteigert ist.
In dem hier beschriebenen eigenen Versuch konnte bei der Bestimmung des Harnsäurespiegels im Serum zwischen beiden Versuchsgruppen kein Unterschied festgestellt werden. Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Harnsäure in der Alkoholgruppe lag bei mehreren Stoffwechselversuchen im Mittel unter der der Kontrollgruppe, wobei sich signifikante Unterschiede ergaben.
Der von Lieber (41) und Newcombe (56) angegebene Mechanismus konnte hier wahrscheinlich nicht in Kraft treten, da der von beiden Autoren geforderte Blutalkoholspiegel von mindestens 200 mg/100 ml nicht erreicht wurde.

Da Ratten einen großen Teil der beim Purinkörperabbau entstehenden Harnsäure im Gegensatz zum Menschen weiter zu Allantoin umbauen, wurde auch die Ausscheidung von Allantoin im Urin gemessen und ebenso als weitere harnpflichtige Substanz die Harnstoffausscheidung. Dabei und auch bei der Bestimmung der Elektrolytausscheidung wurden die Ergebnisse, die mit der Messung der Harnsäureausscheidung gewonnen wurden, bestätigt: Wegen des bei Alkoholoxydation verminderten Urinvolumens versucht der Organismus einer Störung des Elektrolythaushaltes mit der Produktion eines stark konzentrierten Urins entgegenzuwirken.
Israel-Jacard (28) und Kalant (31) beschrieben für eine Vielzahl von Geweben beim Meerschweinchen, dem Kaninchen und der Ratte eine durch Alkohol bedingte Hemmung des aktiven

Transportes von Kationen durch die Zellmembran auch schon bei Alkoholkonzentrationen, die eine nicht letale Intoxikation bewirkten. Sollte diese Transporthemmung auch für die Tubuluszellen zutreffen, wäre damit wegen des gestörten Na-K Austausches auch das negative Na/K-Verhältnis im Urin zu erklären.

Die histologische Auswertung der Leberpräparate ergab keinen eindeutigen Unterschied im Vergleich der Alkoholgruppe mit der Kontrollgruppe. Bei einem Teil der Präparate aus beiden Gruppen konnte eine leicht vermehrte Fetteinlagerung beobachtet werden, und in wenigen Fällen war sogar andeutungsweise eine Bindegewebsvermehrung zu erkennen. Für ausgeprägte entzündliche Erscheinungen, Fibrose oder gar Zirrhose ergab sich jedoch kein Anhalt.
Als mögliche pathogene Faktoren für die Entstehung einer alkoholinduzierten Fettleber nennt Isselbacher (29) eine vermehrte Fettsäuremobilisation aus peripheren Fettdepots mit Akkumulation in der Leber, eine gesteigerte Veresterung langkettiger Fettsäuren zu Triglyceriden in der Leber, eine verminderte Triglyceridabgabe aus der Leber, eine vermehrte Fettsynthese in der Leber sowie eine Hemmung der ß-Oxydation, wobei allerdings den drei zuerst genannten Mechanismen einzeln oder in Kombination miteinander das größte Gewicht zukommen dürfte (8). Als weitere bedeutungsvolle Faktoren müssen der Fettgehalt der zusätzlich verabreichten Kost sowie ihr Protein- und Cholingehalt angesehen werden.

So vermindert die Reduktion des diätetischen Fettes auf weniger als 25 % des Gesamtkaloriengehaltes die alkoholbedingte Fetteinlagerung (38). Gleiche Wirkung hat der Ersatz langkettiger durch mittelkettige Fettsäuren, eine Beobachtung, die auch durch Versuche von Theuer (75) bestätigt wurde.

Niedriger Proteingehalt der Nahrung verstärkt die Tendenz zur alkoholinduzierten Fettleber, andererseits läßt sie sich aber durch ein hohes Proteinangebot auch nicht verhindern (38). Koch (35) hingegen konnte nach siebenmonatiger Zufuhr einer 32 % (w/w) Äthanollösung, deren physikalischer Brennwert 43 % der aufgenommenen Gesamtkalorien ausmachte, bei der Ratte die Entwicklung einer Fettleber dadurch verhindern, daß er gleichzeitig eine Diät verabreichte, deren Caseinanteil mit 50 % (w/w) sehr hoch liegt. Nicht verhindert werden konnte allerdings auch bei dieser Kost eine Schwellung der Mitochondrien und das Auftreten von Mallorie-körpern.

Die Bedeutung des Cholingehalts der zusätzlich zugeführten Nahrung für die Entstehung einer Fettleber durch Alkoholgenuß unterstrich Best (3), der nach zusätzlicher Cholinzufuhr bei einer Alkoholfütterung mit 15 % Äthanol über sechs Monate bei der Ratte weder eine Fettleber noch Fibrose beobchtete, während Ratten mit Cholinmangel Leberverfettungen und zum Teil sogar präzirrhotische Fibrosen aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse gibt Rifenbrick (63) an, der nach 21-tägiger Verfütterung cholinarmer Kost mit Alkohol bei der Ratte einen signifikant höheren Triglyceridgehalt in der Leber fand als bei Tieren, die zwar ebenso mit Alkohol, aber einem höheren Cholingehalt der dabei verabreichten Kost versorgt wurden. Weiterhin ergaben sich keine Unterschiede im Leberfettgehalt zwischen den Werten der letztgenannten Gruppe und der Kontrollgruppe, die bei gleicher Kost statt Alkohol nur Wasser erhielt.

Die Tatsache, daß es ihm nicht gelang, bei der Ratte nach Alkoholfütterung Leberveränderungen, die über eine Fettleber hinausgingen, zu beobachten, führt Lieber (38) auf den mit 36 % der Gesamtkalorien zu niedrigen Alkoholanteil der flüssigen Kost zurück. Zusätzlich mißt er dem Zeitfaktor gewisse Bedeutung bei: Während beim Menschen ein regelmäßiger Alkoholgenuß von 5 - 25 Jahren Dauer zur Ausbildung

einer Zirrhose nötig sei, könnte die durchschnittliche Lebensdauer von nur zwei Jahren eine dementsprechende Entwicklung bei der Ratte verhindern.
Auch Patek (59) konnte nach einer Versuchsdauer von 19 Monaten in der Rattenleber weder Zeichen einer Zirrhose noch hepatozelluläre Nekrosen oder Entzündungszeichen beobachten. Die Kost, die er verfütterte, wies einen Proteinanteil von 25 % der Gesamtkalorien auf. Weitere 35,5 % der Gesamtkalorienaufnahme wurde durch die Alkoholzufuhr gedeckt. Unter diesen Bedingungen wurde lediglich eine leichte Vermehrung des hepatischen Kollagens sowie ein mäßig erhöhter Triglyceridgehalt der Leber erzeugt, während die Ultrastruktur keine wesentlichen Veränderungen außer gelegentlichen Vergrößerungen der Mitochondrien zeigte.

In den eigenen Versuchen ergab sich bei der biochemischen Bestimmung des Triglyceridgehaltes in der Leberprobe wider Erwarten für die mit Wasser gefütterten Kontrolltiere deutlich höhere Werte als bei den Alkoholtieren. Die Differenzen zwischen beiden Gruppen sind in beiden Serien signifikant. Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch die Bestimmung des Triglyceridgehaltes in den Lebern der Ratten, die bereits vor Ablauf des Versuchs aus den oben genannten Gründen getötet werden mußten. Auch hier wiesen die Kontrolltiere einen höheren Triglyceridgehalt auf als die Alkoholtiere. Zwar ist bei der Wertung dieser Ergebnisse wegen der sich über einen relativ langen Zeitraum erstreckenden Probegewinnung und des zum Teil stark reduzierten Gesundheitszustandes dieser Versuchstiere Zurückhaltung geboten, jedoch unterstreichen sie die Ergebnisse der Laparotomieversuche.

In Versuchen, die Häkkinen (24) mit Ratten durchführte, wiesen Tiere, die 300 Tage lang eine fettreiche-proteinarme Kost (38 % Fett, 8 % Casein, 48 % Sucrose) und als Trinkflüssigkeit Wasser bekamen, einen um den Faktor 5 höheren Fettgehalt der Leber auf als Tiere, denen eine

Standardkost mit Wasser verfüttert wurde. Hingegen wurde bei Ratten, denen die fettreiche-proteinarme Kost und 20 %iger Alkohol ad libitum angeboten wurde, nur eine um den Faktor 1,1 höhere Fettakkumulation beobachtet als bei der Normalgruppe, das heißt fast fünfmal weniger als in der Gruppe mit gleicher Kost aber ohne Alkohol.
Patek (58) führte Untersuchungen durch, bei denen der isocalorische Ersatz des Alkohols, der 35 % der Gesamtkalorien ausmachte, durch Sucrose zu einer deutlich vermehrten Leberverfettung führte. Als Erklärung stellt Patek das beschleunigte Größenwachstum der Sucrosetiere zur Diskussion, aus dem sich ein erhöhter Cholinbedarf ergibt und der zu der geschilderten Fetteinlagerung führt. Als weitere mögliche Erklärung nennt Patek eine alkoholbedingte Verminderung der metabolischen Aktivität der Rattenleber derart, daß der Cholinbedarf der Leber nur noch minimal ist und durch die verfütterte Kost gedeckt werden kann.
Die gleichen Beobachtungen wie Patek machte auch Koch (34), der aber eine an lipotrophen Substanzen reiche Kost verwendete. Das Fehlen von Leberschäden wie etwa einzelnen Nekroseherden bei den Alkoholtieren im Gegensatz zu den isocalorisch mit Sucrose ernährten Kontrolltieren führt Koch auf einen beim Alkoholmetabolismus verminderten Bedarf an "antinecrogenic factors" zurück, ohne sich jedoch weiter über die Art dieser Substanzen auszulassen.
Die Vielzahl der einander zum Teil widersprechenden Ergebnisse bei der Klärung des alkoholbedingten Leberschadens mag wohl dadurch erklärt werden können, daß es meines Wissens nicht zwei Versuchsreihen gibt, die in ihrem Ansatz tatsächlich miteinander verglichen werden können. Dauer der Alkoholfütterung, Alkoholmenge und dessen Konzentration sowie die Applikationsart und die Zusammensetzung der zusätzlich verabreichten Kost in Bezug auf den Fett- und Proteingehalt und die Anreicherung mit lipotrophen Substanzen beeinflussen die Ergebnisse offensichtlich grundlegend.

Bei der Bestimmung des Gesamtproteingehaltes in der Leber ergaben sich keine Differenzen zwischen der Alkoholgruppe und der Kontrollgruppe. Auch die weitere Aufschlüsselung in lösliches und strukturgebundenes Protein erbrachte keine Unterschiede, während bei den Alkoholtieren der Anteil des mikrosomalen Proteins in einer Serie signifikant über dem der Kontrollgruppe lag. Schlesinger (66) berichtet von einem um 12 % und damit signifikant erhöhten Proteingehalt in der Mäuseleber nach 90-100-tägiger Alkoholfütterung. Mitidieri (55) hingegen konnte nach 15-tägiger Gabe eines 10-20 % Alkoholgemisches bei der Ratte keine Unterschiede im Leberproteingehalt zur mit Wasser gefütterten Kontrollgruppe feststellen. In einer Verlaufskontrolle des mikrosomalen Proteingehaltes der Rattenleber über 10 Wochen beobachtete Luoma (46) in der Gruppe, die mit 15 %igem Alkohol gefüttert wurde, bereits nach zwei Wochen einen um 30 % erhöhten Eiweißgehalt, womit sich eine statistisch signifikante Differenz zur Kontrollgruppe, die nur Wasser als Trinkflüssigkeit erhalten hatte, ergab. Bei allen späteren Messungen nach 4, 6 und 10 Wochen war der zunächst erhöhte Proteingehalt jedoch wieder auf die Norm abgefallen und es ergaben sich keine Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen. Luoma vermutet als Ursache für den Abfall des Proteingehaltes nach der zweiten Woche Alkoholfütterung, daß die Leber nach dieser Zeit soweit adaptiert ist, daß sie auf weitere Alkoholzufuhr nicht mehr mit Enzyminduktion reagiert.

Auf die Problematik der Eiweißbestimmung und damit auch der Bestimmung von Enzymaktivitäten in Leberproben hat Schmidt (67, 68) bereits hingewiesen. Weil eine Gehaltsbestimmung in der einzelnen Zelle nicht durchführbar ist und auch das ganze Organ selten zur Verfügung steht, wird als Bezugsgröße meist das Frischgewicht der Leberproben eingesetzt. Weil bei pathologisch veränderten Lebern die Zellzahl bezogen auf das Volumen oder das Gewicht der Probe meist niedriger liegt als

in normalen Proben ergibt sich so eine Fehlerquelle, die in ihrer Auswirkung auf die Resultate nicht genau erfaßt werden kann. Da in den eigenen Versuchen eine deutlich vermehrte Fetteinlagerung in den Lebern der Kontrolltiere biochemisch nachgewiesen wurde, ist zu erwarten, daß der tatsächliche Proteingehalt der Leberzelle als funktioneller Einheit bei der Kontrollgruppe höher liegen wird, als es in den angegebenen, auf das Feuchtigkeitsgewicht bezogenen Werten zum Ausdruck kommt. Gleiches gilt auch für die Aktivitätsbestimmungen der Leberenzyme, die in der Kontrollgruppe als eher zu niedrig angesehen werden können. (Tab. 4)

Alkohol wird im Säugetierkörper zu etwa 95 % metabolisiert (13, 43). Die verbleibenden 5 % werden durch die Nieren oder über die Atemwege direkt ausgeschieden. Als weitaus wichtigstes Organ im Alkoholmetabolismus hat die Leber zu gelten. Geringe Mengen werden wahrscheinlich auch in der Niere, der Samenblase und im Gastroontestinaltrakt abgebaut, wobei die extrahepatische Alkoholoxydation in ihrem Ausmaß jedoch unbedeutend ist (13, 19). Der Hauptabbau des Alkohols in der Leber erfolgt unter Vermittlung der Alkoholdehydrogenase (14, 43). ADH katalysiert die Oxydation von Äthanol zu Acetaldehyd, wobei NAD als Wasserstoffakzeptor dient. Die auf diese Weise entstandene Negativierung des zytoplasmatischen Redoxpotentials macht sich in einem Anstieg des Lactat/Pyruvat- sowie des α-Glycerinphosphat/Dihydroxy-acetonphosphat-Quotienten bemerkbar, wobei α-GP für die Reoxydation von $NADH_2$ eine besondere Rolle spielt, indem es den Wasserstofftransport durch die für das reduzierte Coenzym impermeable Mitochondrienmembran auf die Atmungskette übernimmt. Als geschwindigkeitsbegrenzender Faktor der Gesamtreaktion hat nicht die ADH-Aktivität, sondern die Kapazität der Leber zur Reoxydation des Coenzyms zu gelten. So ist es gelungen, durch Substanzen, welche die Reoxydation von $NADH_2$ begünstigen, die Blutalkoholeliminationsrate

(BAER) unter bestimmten Bedingungen zu erhöhen (11, 29).

Nach Versuchen mit Pyrazol, einer absoluten ADH-Hemmsubstanz, durch das ein völliges Persistieren des Alkoholabbaus nicht erreicht werden konnte, vermutet Lieber (43) ein zweites, mikrosomales Äthanol oxydierendes System (MEOS), welches als Coenzym $NADPH_2$ benötigt, während Thurmann (76) den ebenfalls mikrosomalen Katalase-H_2O_2-Komplex als zweiten, neben der der Oxydation durch ADH wichtigen Faktor für den Alkoholabbau nennt.

Die Angaben über die Beeinflussung der Alkoholeliminationsrate durch chronischen Alkoholgenuß sind bei verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich. Lieber (40), Hawkins (25), Lindos (44), Koivula (36), Videla (77), Mezey (53) und Cederbaum (14) berichten von einer nach mindestens dreiwöchigem Alkoholgenuß erhöhten BAER bei der Ratte. Auch Meek (51) fand einen beschleunigten Alkoholabbau bei an 10 %iges Äthanol gewöhnten Ratten, bei mit 20 %igem Alkohol vorbehandelten Tieren ließ sich jedoch über die $C^{14}O_2$-Abatmung aus $C^{14}{}_2H_5OH$ kein Unterschied mehr feststellen. Mendelson (52) und Wartburg (78) konnten ebenso mit der gleichen Technik keine Unterschiede in der Äthanolelimination zwischen Tieren feststellen, die erstmals mit Alkohol behandelt wurden, und solchen, an die bereits über eine längere Zeit Alkohol verfüttert wurde.

Auch in der eigenen, hier beschriebenen Versuchsreihe wiesen die Ergebnisse nicht auf einen klar beschleunigten Äthanolabbau in der Alkoholgruppe hin. Als auffallendes Ergebnis ergab sich jedoch für beide Gruppen die höchste BAER zu einer Zeit, als den Tieren statt der proteinarmen Kost eine Standarddiät verfüttert wurde. Ähnliche Ergebnisse mit einer verminderte BAER durch proteinarme Kost sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte wurden bereits von Bode (5, 7) veröffentlicht. Hierbei scheint die verminderte Reoxydation von $NADH_2$ in der Leberzelle eine Rolle zu spielen.

Für die eigene Auswertung wurde die Angabe der Enzymaktivitäten in IU pro Gramm Gesamtprotein gewählt. Hierdurch wurde einerseits die Fehlerquelle, die sich bei Bezug auf das Leberfeuchtgewicht durch verminderte Zellzahl pro Gewichtseinheit bei pathologischer Fetteinlagerung in die Leber ergibt, vermindert, andererseits können aber im Gegensatz zu den Angaben in IU pro Gramm Protein im Kompartiment eventuelle Enzyminduktionen in einzelnen Zellkompartimenten berücksichtigt werden. (Tab. 4/2)
Aus diesem Grunde beziehen sich alle im Folgenden angegebenen Enzymaktivitäten auf den Gesamtproteingehalt der Leberproben. Da die Proben beider Serien nicht zur gleichen Zeit entnommen wurden und sich aus verschiedenen Gründen, unter anderem wegen des fortgeschrittenen Alters der Versuchstiere, die Versuchsbedingungen nicht exakt reproduzieren ließen, sind nicht so sehr die Absolutwerte oder die Relation der ersten zur zweiten Serie interessant als vielmehr das Verhältnis der Werte der Alkoholtiere zu denen der Kontrollgruppe innerhalb einer jeden Serie.

Die Angaben über eine eventuelle Enzyminduktion der ADH durch chronischen Alkoholgenuß sind sehr zahlreich und zum Teil widersprüchlich. In der folgenden Aufstellung sind die verfütterte Alkoholmenge, die Art der Applikation und deren Dauer in Klammern angegeben. Alle Ergebnisse wurden, wenn nicht anders vermerkt, in Versuchen mit Ratten gewonnen.

Keine Veränderung der AHD-Aktivität durch längerdauernden Alkoholgenuß fanden Wartburg (78) (ca. 7,5 g/kgKG x Tag, oral, 210 Tage), Lindos (44) (8 g/kg KG x Tag, oral, 3 Wochen), Koivula (36) (9,1 g/kg KG x Tag, oral, 5 Wochen), Kinard (32) (1 g/kg KG x Tag, intraperitoneal, 10 - 12 Wochen), Videla (77) (14 g/kg KG x Tag, 21 - 26 Tage) und Rifenbrick (63) (ca. 3 g/kg KG x Tag, oral, 3 Wochen).

Von einer verminderten ADH-Aktivität berichten Koivula (36) (5 g/kg KG×2 Tage, Schlundsonde, 3 Wochen) und Cederbaum (14)

(36 % der Gesamtkalorien aus Äthanol, oral, 23 - 36 Tage), während eine erhöhte ADH-Aktivität bei den mit Alkohol gefütterten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Wasser erhalten hatte, festgestellt wurde von Mistilis (54) (6,6 - 8 g/kg KG x Tag, Schlundsonde, 14 Tage), Schlesinger (66) (10 % ad libitum, oral, 90 - 100 Tage, Maus) und Hawkins (25) (9 g/kg KG Tag, oral, 2 - 12 Wochen).
Vielleicht kann die Beobachtung von Bode (9), daß mit zunehmendem Alter bei der Ratte auch die Aktivität der ADH pro Gramm Leber zunimmt, was als Kompensation der altersbedingten Gewichtsabnahme der Gesamtleber zu interpretieren ist, die Vielfalt der oben angegebenen Ergebnisse zum Teil erklären.
In den eigenen Versuchen wurde in beiden Serien in der Alkoholgruppe eine verminderte ADH-Aktivität gefunden, wobei die Differenz allerdings nur in der zweiten Serie signifikant war. Die trotzdem unveränderte BAER läßt sich dadurch erklären, daß die ADH bei der in diesen Versuchen verwandten Alkoholdosis und der damit erreichten Blutalkoholkonzentration nicht als geschwindigkeitsbegrenzendes Schlüsselenzym der Alkoholoxydation anzusehen ist, sondern vielmehr die Kapazität zur Reoxydation des Coenzyms die Geschwindigkeit dieser Reaktion bestimmt. Vielleicht sorgt auch das von Lieber (43) postulierte MEOS für eine ausgeglichene BAER in der Alkoholgruppe trotz verminderter ADH-Aktivität. (Tab. 3, Tab 4)

Die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels ist von sehr verschiedenen Faktoren abhängig. Lundquist (47) weist auf die Bedeutung des Fütterungsgrades der Versuchstiere hin und beschreibt für einen Zustand, in dem die Glycogenspeicher des Organismus gefüllt sind, eine durch Alkohol bedingte Glycolyse, die sich in einem akut erhöhten Blutzuckerspiegel äußert. Beim gefasteten Organismus hingegen ergibt sich nach Alkoholfütterung eine verminderte Gluconeogenese, da das durch die Alkoholoxydation zum Negativen verschobene

Redoxpotential auch zu einer vermehrten Reduktion von Pyruvat zu Lactat führt und damit Pyruvat als Substrat für die Carboxylierung zu Oxalacetat als begrenzendem Schritt der Gluconeogenese aus Pyruvat nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung steht. Den gleichen Mechanismus für die alkoholinduzierte Hypoglycämie nennt auch Lieber (39) und gibt als mögliche Ursache für einen erhöhten Blutzuckerspiegel nach Alkohol extrahepatische Ursachen an wie eine Funktionsstörung der Inselzellen des Pankreas oder Störungen des Katecholaminmetabolismus. Auch Stifel (73) beobachtete nach zweitägiger Fütterung von etwa 3 g Alkohol bei der Ratte einen signifikanten Abfall des Blutzuckers und führte dies auf die alkoholbedingte Aktivitätsverminderung von zwei Schlüsselenzymen der Gluconeogenese, der Pyruvatcarboxylase und der Fructose-1,6-diphosphatase sowie der Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase als Enzym der Glycolyse zurück.

In den eigenen Versuchen ergaben sich keine statistisch verwertbaren Differenzen in den Aktivitäten der geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme der Gluconeogenese wie Fructose-1,6-diphosphatase oder der Glycolyse (Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase, Glycerinaldehyd- 3 -phosphat-Dehydrogenase) und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase aus dem Pentosephosphatzyclus. Während lediglich die Fructose-6-phosphocinase und die Glucose-6-phosphatase jeweils in einer Serie bei den Alkoholtieren signifikant höhere Werte erkennen ließen, wiesen die Glucokinase und die Hexokinase ebenfalls in jeweils einer Serie signifikant niedrigere Aktivitäten in der Alkoholgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Zwar deuten sich bei weiteren Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels Tendenzen zu einer verminderten Aktivität in der Alkoholgruppe an, die jedoch wegen der außerordentlich hohen Standardabweichung nicht zu signifikanten Differenzen führen.

Als Zeichen einer chronischen Hepatitis beim Menschen beschrieben Schmidt und Schmidt (67) einen deutlichen Aktivitätsabfall der Glutamat-Pyruvat-Transaminase in der Leber, während die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase unverändert gefunden wurde. Lieber (39) berichtet von Versuchen bei der Ratte, in denen nach Alkoholgabe die Aktivität der GPT vermindert war, und Cederbaum (14) konnte ebenso in Rattenversuchen keine Aktivitätsänderung der GOT nach Alkoholgenuß feststellen.
In den hier durchgeführten Versuchen ließen sich keine Unterschiede in der Aktivität der GPT im Lebergewebe feststellen, während diejenige der GOT bei den Alkoholtieren erhöht vorgefunden wurde.
Von den Enzymen des Harnstoffzyclus weist die Arginase und die Ornithincarbamyl-Transferase im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Differenzen auf.

Als einen wichtigen Effekt der Alkoholverbrennung gibt Lundquist (47) eine Hemmung der Reaktionen des Citratzyclus an, die sich dadurch erklären läßt, daß der Sauerstoffbedarf, der für den Alkoholabbau benötigt wird, nur wenig unter der Gesamtsauerstoffaufnahme liegt und damit bei gleichzeitiger Alkoholoxydation für andere oxydative Prozesse nur noch wenig O_2 verbleibt. Wahrscheinlich wird der Citratzyclus weiterhin durch den intramitochondrial erhöhten Gehalt an $NADH_2$ gehemmt. Auf den relativen Mangel an NAD während der Alkoholoxydation als Ursache für eine verminderte Aktivität im Citratzyclus weist Lieber (37, 39) hin, der eine Hemmung der oxydativen Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA beschreibt, sowie Williamson (81), der eine durch den $NADH_2$ Anstieg bedingte Hemmung der Citrat-Synthetase und der Isocytrat-Dehydrogenase angibt. Eine verminderte Aktivität der IDH in der alkoholgeschädigten menschlichen Leber beobachteten auch Lieber (39) und Wimhurst (82), und Fischer (18) gibt eine um 60 % verminderte Succinat-Dehydrogense Aktivität nach 8-tägiger Alkoholfütterung bei der Ratte an.

Auch in den eigenen Versuchen ergaben sich bei der Bestimmung der IDH und der Succ-DH Aktivität bei den Alkoholtieren in beiden Serien signifikant niedrigere Werte als bei den Kontrolltieren.
Als eine Möglichkeit, den vermehrten Abfall von $NADH_2$ während der Alkoholoxydation aufzufangen und das Coenzym zu reoxydieren wird von vielen Autoren der α-Glycerophosphatzyclus angegeben. Dabei wird DAP im extramitochondrialen Raum unter Vermittlung von Glycerinphosphat-Dehydrogenase zu α-GP reduziert, wodurch gleichzeitig $NADH_2$ zu NAD oxydiert wird. α-GP, für welches die Mitochondrienmembran im Gegensatz zu $NADH_2$ permeabel ist, wird intramitochondrial durch die α-Glycerophosphat-Oxydase zu DAP oxydiert, welches die Mitochondrien verlassen kann und dann erneut zur Reoxydation von $NADH_2$ zur Verfügung steht. GDH wurde als eines der beiden an diesem Zyclus beteiligten Enzyme hier auch unter langdauernder Alkoholfütterung nicht verändert gefunden. Ebenso gab Westerfeld (80) nach 14-tägiger Alkoholapplikation bei der Ratte unveränderte GDH und GP-Ox Aktivitäten an, während Cerderbaum (14) beide Enzyme nach chronischem Alkoholgenuß als vermindert beschreibt.

Als Vertreter der mikrosomalen Enzyme wurde neben der bereits erwähnten G-6-Pase auch die NAD- und die NADP-abhängige Cytochrom c-Reduktase sowie das Cytochrom P_{450} bestimmt. Hier wie auch bei der G-6-Pase ergaben sich keine Differenzen in der Aktivität zwischen beiden Versuchsgruppen. Lieber (43) hatte eine Volumenzunahme des glatten Endoplasmatischen Retikulums bei alkoholgefütterten Ratten auf eine Aktivitätszunahme von mikrosomalen Enzymen, unter ihnen des ADH-unabhängigen Mikrosomalen Äthanoloxydierenden Systems zurückgeführt. Diese mikrosomale Volumenzunahme, die nach Lieber (37) auch mit einem erhöhten Gehalt an Phospholipiden und Protein verbunden ist, scheint jedoch nicht zu einer generellen Aktivitätssteigerung der mikrosomalen Enzyme zu

führen wie die Ergebnisse der Bestimmung der Cytochrom-c-Reduktase sowie des Cytochrom P_{450} zeigen, wenngleich auch in den eigenen Versuchen der mikrosomale Proteingehalt - wie bereits oben diskutiert - in der Alkoholgruppe höher angetroffen wurde als in der Kontrollgruppe.

An dieser Stelle sei noch einmal auf die Schwierigkeit der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen aus verschiedenen Serien und Versuchsansätzen hingewiesen. Schon kleine Veränderungen der Versuchsbedingungen können die Ergebnisse wesentlich beeinflussen. Die Zahl der veränderbaren Faktoren ist dabei so groß und reicht, wie in anderen Versuchen belegt wurde, von der Versuchsdauer, der Zusammensetzung der Kost, der Menge und Konzentration des applizierten Alkohols sowie der Art der Fütterung bis zur Probengewinnung und deren Aufarbeitung, so daß von verschiedenen Gruppen durchgeführte Experimente schwerlich die gleichen Versuchsbedingungen aufweisen. Hinzu kommt in einem Langzeitversuch wie dem hier durchgeführten ein weiterer Unsicherheitsfaktor, der in den Versuchstieren selbst begründet liegt: Nach einer Versuchsdauer von etwa 21 Monaten, die bereits einen großen Teil der Lebenserwartungen der Versuchstiere ausmacht, werden durch mögliche interkurrente Erkrankungen einzelner Tiere die Ergebnisse in einer nicht meßbaren Weise beeinflußt. Vielleicht liegt darin unter anderem der Grund für die große Streuung der Werte bei der Enzymaktivitätsbestimmung, die nur in sehr wenigen Fällen erkennbarer Differenzen statistisch verwertbare Ergebnisse zuläßt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung alkoholbedingter Stoffwechselveränderungen bei der Ratte wurden männliche Wistar-Ratten 21 Monate lang mit 15 %iger (v/v) Äthanollösung gefüttert. Zusätzlich wurde eine Kost mit relativ hohem Fett- und niedrigem Proteinanteil verabreicht.

1. Tiere, denen statt Wasser Alkohol verabreicht wurde, zeigten eine deutliche Verzögerung der Gewichtszunahme im Vergleich zu den Tieren der Kontrollgruppe.

2. Während zu Beginn des Versuchs die relative Sterblichkeit bei den Alkoholtieren höher als bei den Kontrolltieren war, ließ sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen kein Unterschied mehr bezüglich der Absterberate zwischen beiden Gruppen feststellen.

3. Im Futterverbrauch, bezogen auf das Körpergewicht, zeigten sich keine eindeutigen Differenzen zwischen den beiden Gruppen, während der Flüssigkeitsverbrauch, ebenfalls bezogen auf das Körpergewicht der Tiere, in der Kontrollgruppe im Laufe des Versuchs stetig abfällt und dadurch bei gleichbleibender Flüssigkeitsaufnahme in der Alkoholgruppe vom 7. Versuchsmonat ab sogar ständig unter dem der mit Äthanol gefütterten Tiere lag.

4. Die Gesamtkalorienaufnahme war bei den Alkoholtieren - bezogen auf das Körpergewicht - mit einer Ausnahme stets signifikant höher als bei den Kontrolltieren.

5. In Stoffwechselversuchen wurde ein deutlicher Unterschied in der produzierten Urinmenge beider Gruppen beobachtet. Während die Kontrolltiere etwa 35 % der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge als Urin wieder abgaben, schieden die Alkoholtiere nur etwa 14 % der Trinkmenge auf diese Weise wieder aus.
Wurde den Tieren der Versuchsgruppe statt Alkohol Wasser angeboten, so glich sich die dann ausgeschiedene

Urinmenge den in der Kontrollgruppe gemessenen Werten an.
Wurde in weiterer Abwandlung des Versuchs anstelle der proteinarmen-fettreichen Kost eine Standardkost mit ausgeglichenem Protein-Fett-Kohlehydrat-Verhältnis verfüttert, so lag die Urinproduktion in der Alkoholgruppe dreimal höher als unter Versuchskost und überstieg sogar - in Relation zur Flüssigkeitsaufnahme - die der Kontrollgruppe.

6. Bei der Bestimmung der Alkoholabbaurate im Serum ergaben sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der jeweils höchste Alkoholumsatz wurde jedoch gleichermaßen bei beiden Gruppen in einer Serie bestimmt, die nach 21-tägiger Fütterung mit Standardkost unter Beibehaltung der Versuchsflüssigkeiten (15 % Äthanol bzw. Wasser) durchgeführt wurde.

7. Bei der Bestimmung der Enzymaktivitäten in durch Laparotomie gewonnenen Leberproben ergaben sich mehrfach signifikante Unterschiede, jedoch nur für die Succinat-Dehydrogenase konnten in beiden Serien gleichermaßen signifikant erhöhte Aktivitäten bei den Kontrolltieren beobachtet werden.

8. Als auffallender Befund wurde bei den mit Wasser gefütterten Kontrolltieren ein gegenüber den Alkoholtieren deutlich erhöhter Triglyceridgehalt der Leber festgestellt.

9. Bei der histologischen Aufarbeitung der Leberproben wurden fibrotische oder präzirrhotische Veränderungen, wie sie von Beobachtungen am Menschen mit vergleichsweise ähnlich langer Alkoholanamnese her bekannt sind, vermißt.

VI. TABELLENANHANG

In den hier aufgeführten Tabellen ist jeweils der Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) angegeben.
Statistisch signifikante Differenzen zwischen der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe sind mit "x" markiert.

Die Zeitangaben beziehen sich jeweils auf den Versuchsbeginn mit erstmaliger Alkoholfütterung.

A = Versuchsgruppe
W = Kontrollgruppe

Tabelle 1 : Durchschnittliche tägliche Futter-, Flüssigkeits- und Kalorienaufnahme

Tabelle 2 : Stoffwechseluntersuchungen

Tabelle 3 : Versuche zur Bestimmung der Alkoholabbaurate

Tabelle 4 : Enzymaktivitäten sowie Protein- und Triglyceridgehalt in der Rattenleber. Die Bestimmungen erfolgten in einem operativ entnommenen Leberlappen im 15. (OP 1) und 17. Monat (OP 2) nach Versuchsbeginn.

Der für jedes Enzym zuerst angegebene Wert bezieht sich auf die Proben der Alkoholtiere, der zweite Wert auf die Kontrolltiere.

Die löslichen Leberenzyme wurden im zentrifugierten Homogenat (Ü 2) gemessen, strukturgebundene Enzyme (OCT, SD) sowie die Enzyme der Mikrosomenfraktion (G-6-Pase, Cyt. c Red) wurden in speziellen Gewebspräparationen (s. S. 5) bestimmt.

Tabelle 1 :

Monat		Futterverbrauch g/Tier x Tag	Futterverbrauch g/kg KG x Tag	Flüssigkeitsverbrauch ml/Tier x Tag	Flüssigkeitsverbrauch ml/kg KG x Tag	Kalorienverbrauch kcal/kg KG x Tag Gesamt	Kalorienverbrauch kcal/kg KG x Tag Aus Alkoholverbr.
- 1/2	A	18,0 ± 1,8	95,5 ± 6,0	26,0 ± 2,2	139,2 ± 22,1	352,8 ± 21,8	
	W	18,8 ± 1,3 x	99,8 ± 3,4 x	24,3 ± 2,7 x	130,8 ± 28,7	366,5 ± 12,7 x	
0	A	18,9 ± 1,3	78,0 ± 2,3	28,5 ± 2,9	118,1 ± 12,3	286,2 ± 8,6	
	W	20,0 ± 0,7 x	85,7 ± 6,7 x	27,8 ± 3,5	115,4 ± 24,1	314,6 ± 24,6 x	
1	A	13,2 ± 2,0	46,2 ± 4,5	15,2 ± 1,2	52,7 ± 3,4 x	213,9 ± 27,9	44,2 ± 2,9
	W	16,9 ± 1,8 x	52,4 ± 4,9 x	20,0 ± 2,6 x	62,5 ± 9,5	193,1 ± 18,0 x	
2	A	12,3 ± 1,4	30,3 ± 3,4	16,0 ± 3,4	52,6 ± 2,7 x	155,3 ± 12,6	44,1 ± 2,3
	W	21,7 ± 2,0 x	42,7 ± 1,9 x	20,8 ± 1,9 x	58,6 ± 6,8 x	156,7 ± 6,9	
3	A	9,1 ± 1,1	15,6 ± 3,6	15,6 ± 0,8	46,4 ± 2,8	138,8 ± 14,3	38,9 ± 2,4
	W	15,2 ± 0,9 x	38,3 ± 1,9 x	20,5 ± 3,0 x	52,4 ± 8,3 x	141,5 ± 7,1	
4	A	9,2 ± 1,9	28,9 ± 6,2	14,2 ± 3,0	43,0 ± 8,8	142,5 ± 24,8	36,3 ± 7,4
	W	13,0 ± 2,1 x	31,8 ± 4,6	20,6 ± 3,0 x	51,3 ± 9,3 x	116,5 ± 17,1 x	
5	A	10,1 ± 1,9	29,9 ± 5,9	16,1 ± 2,5	47,9 ± 7,5	149,9 ± 23,8	40,2 ± 7,3
	W	12,0 ± 1,2 x	28,2 ± 2,2	19,1 ± 1,9 x	45,5 ± 4,3 x	103,5 ± 8,3 x	
6	A	10,0 ± 1,8	28,1 ± 5,1	15,3 ± 1,7	42,7 ± 5,1	139,5 ± 21,4	36,2 ± 4,3
	W	12,0 ± 0,6 x	29,1 ± 4,0	19,6 ± 3,6 x	49,4 ± 12,3 x	107,0 ± 14,5 x	
7	A	11,5 ± 2,0	32,0 ± 5,3	15,2 ± 2,0	42,6 ± 5,5	153,2 ± 22,7	35,7 ± 4,6
	W	14,2 ± 2,8 x	34,1 ± 8,5	17,0 ± 3,1 x	39,5 ± 6,4 x	125,0 ± 31,2 x	

Fortsetzung Tabelle 1 :

8	A	11,9 ± 2,2	32,2 ± 5,4	16,9 ± 1,7	53,6 ± 6,5	155,6 ± 21,8	38,9 ± 4,6
	W	15,8 ± 0,9 x	35,5 ± 2,7 x	19,6 ± 1,9 x	44,0 ± 4,7 x	130,4 ± 9,8 x	
9	A	11,2 ± 1,1	29,9 ± 3,3	14,6 ± 1,4	45,9 ± 6,5	142,7 ± 15,8	32,8 ± 4,8
	W	13,3 ± 0,8 x	29,3 ± 1,9	13,7 ± 1,0 x	30,3 ± 2,3 x	107,6 ± 6,9 x	
10	A	11,9 ± 1,7	31,1 ± 5,0	13,6 ± 1,6	42,3 ± 6,0	144,7 ± 21,1	30,4 ± 4,6
	W	13,1 ± 1,0 x	28,2 ± 2,4 x	16,2 ± 3,0 x	34,8 ± 6,5 x	103,6 ± 8,9 x	
13	A	12,7 ± 1,7	32,4 ± 5,5	15,7 ± 2,2	48,7 ± 8,9 x	152,8 ± 23,6	33,9 ± 6,2
	W	22,5 ± 3,3 x	47,0 ± 5,4 x	16,6 ± 0,6 x	35,1 ± 1,3	172,6 ± 20,0 x	
14	A	13,0 ± 2,1	34,0 ± 6,9	15,3 ± 1,8	47,3 ± 6,9	158,0 ± 28,2	33,6 ± 4,9
	W	15,9 ± 3,1 x	33,3 ± 5,1	14,5 ± 3,5	32,8 ± 1,7 x	122,1 ± 18,7 x	

Tabelle 2 : (1)

Stoffwechsel-versuch Nr.		Gewicht (g)	Futterverbrauch (g/kg KG x Tag)	Flüssigkeitsverbr. (ml/kg KG x Tag)	Kalorienaufnahme gesamt kcal/kg KG x Tag
1	A	292 ± 20	38,4 ± 4,7	68,8 ± 29,3	198,7 ± 41,9
	W	293 ± 30	46,4 ± 8,6	108,6 ± 63,4	170,3 ± 31,6 x
2	A	313 ± 43	39,4 ± 5,3	61,9 ± 12,1	196,6 ± 29,61
	W	367 ± 30 x	42,5 ± 4,6	68,3 ± 10,0	156,0 ± 16,9 x
3	A	333 ± 33	31,7 ± 8,7	45,2 ± 6,8	154,3 ± 37,6
	W	393 ± 42 x	35,3 ± 2,3	51,9 ± 11,7	129,6 ± 8,4
4	A	353 ± 36	29,6 ± 4,5	55,5 ± 6,9	155,2 ± 22,3
	W	425 ± 45 x	29,0 ± 7,0	41,9 ± 17,1	106,4 ± 25,7 x
5	A	357 ± 29	26,6 ± 1,1	47,9 ± 5,1	140,2 ± 8,4
	W	410 ± 31 x	39,8 ± 5,1 x	75,0 ± 13,9 x	149,6 ± 19,2
6	A	337 ± 42	26,0 ± 2,7	52,2 ± 3,8	139,3 ± 13,1
	W	425 ± 42 x	29,1 ± 2,4	57,8 ± 14,0	106,8 ± 8,8 x
7	A	363 ± 55	34,7 ± 9,7	38,9 ± 7,5	160,0 ± 41,9
	W	459 ± 58 x	30,1 ± 4,7	44,9 ± 5,0	86,7 ± 19,7 x

Fortsetzung Tabelle 2 : (1)

8	A	371 ± 44	34,6 ± 11,8	58,5 ± 24,2	132,4 ± 49,8
	W	420 ± 34 x	30,9 ± 3,9	46,9 ± 4,9	113,4 ± 14,3
9	A	360 ± 34	23,8 ± 4,5	38,4 ± 4,2	119,6 ± 20,0
	W	448 ± 42 x	23,9 ± 4,8	45,4 ± 3,0 x	87,7 ± 17,6 x
10	A	375 ± 70	18,4 ± 5,8	50,0 ± 11,9	109,5 ± 31,3
	W	487 ± 24 x	20,9 ± 5,1	44,2 ± 12,4	76,7 ± 18,7 x

Tabelle 2 : (2)

Stoffwechsel-versuch		Kot (g/kg KG x Tag)	Urin (ml/kg KG x Tag)
1	A	3,13 ± 0,53	9,50 ± 2,84
	W	5,83 ± 4,37	42,70 ± 25,40 x
2	A	3,55 ± 0,53	9,36 ± 2,95
	W	4,46 ± 1,03	29,00 ± 11,60 x
3	A	2,58 ± 0,61	6,08 ± 1,82
	W	3,18 ± 0,59	12,80 ± 5,94 x
4	A	2,18 ± 0,50	4,83 ± 2,10
	W	2,34 ± 0,99	14,80 ± 5,19 x
5	A	6,21 ± 1,83	17,80 ± 1,32
	W	10,60 ± 1,34 x	25,60 ± 11,20
6	A	3,21 ± 0,89	6,32 ± 1,65
	W	4,42 ± 0,68 x	23,68 ± 13,26 x
7	A	2,78 ± 0,62	9,67 ± 2,24
	W	2,65 ± 0,62	19,80 ± 1,56 x
8	A	3,12 ± 1,03	22,20 ± 10,40
	W	3,17 ± 0,46	20,20 ± 3,50
9	A	2,54 ± 0,78	5,40 ± 1,53
	W	2,25 ± 0,65	8,37 ± 3,90
10	A	2,00 ± 0,75	3,58 ± 1,35
	W	1,72 ± 0,60	14,55 ± 7,66 x

Tabelle 2 : (3) Harnstoff im Urin

Stoffwechsel-versuch		mMol/100 ml	mMol/kg KG x Tage
1	A	51,14 ± 13,62	11,60 ± 7,27
	W	28,23 ± 19,89 x	17,96 ± 4,28
2	A	60,56 ± 16,39	11,23 ± 4,45
	W	39,58 ± 20,83	19,61 ± 4,69 x
3	A	64,52 ± 23,12	7,90 ± 3,28
	W	68,55 ± 18,55	17,48 ± 6,90 x
4	A	102,59 ± 33,43	15,18 ± 3,30
	W	79,96 ± 49,37	12,68 ± 4,80
5	A	209,10 ± 42,64	24,67 ± 7,30
	W	75,17 ± 44,92 x	12,36 ± 2,93 x
6	A	58,55 ± 11,41	11,45 ± 0,72
	W	29,27 ± 9,91 x	7,30 ± 2,06 x
7	A	62,41 ± 18,47	12,38 ± 4,91
	W	32,55 ± 7,32 x	12,94 ± 3,45
8	A	32,91 ± 43,84	9,05 ± 5,59
	W	17,40 ± 3,65	6,87 ± 0,90
9	A	151,21 ± 21,20	16,32 ± 5,77
	W	100,15 ± 22,90 x	15,77 ± 4,02
10	A	41,85 ± 18,15	2,93 ± 0,14
	W	35,55 ± 9,13	9,45 ± 3,93 x

Tabelle 2 : (4)

Harnsäure im Urin

Stoffwechsel-versuch		µMol/100 ml	µMol/kg KG x 2 Tage
1	A	31,24 ± 6,88	5,85 ± 1,22
	W	20,67 ± 4,42 x	16,08 ± 7,00 x
2	A	91,94 ± 93,15	10,15 ± 3,90
	W	35,18 ± 17,68	17,46 ± 2,72 x
3	A	33,99 ± 7,71	3,92 ± 0,58
	W	26,45 ± 6,44	6,82 ± 3,83
4	A	75,77 ± 45,38	4,16 ± 1,53
	W	19,57 ± 6,29 x	9,97 ± 4,34 x
5	A	147,63 ± 72,11	11,63 ± 12,50
	W	43,27 ± 59,34 x	9,08 ± 5,38
6	A	68,72 ± 65,96	7,96 ± 6,94
	W	28,30 ± 4,30	12,53 ± 5,53
7	A	35,67 ± 51,25	6,89 ± 9,62
	W	15,64 ± 8,38	6,33 ± 3,83
8	A	18,04 ± 14,70	6,45 ± 2,86
	W	14,42 ± 3,31	5,86 ± 1,97
9	A	146,33 ± 108,69	12,62 ± 11,31
	W	92,50 ± 97,27	19,20 ± 8,83
10	A	34,08 ± 11,66	2,65 ± 1,44
	W	36,78 ± 2,91	10,41 ± 4,93 x

Tabelle 2 : (5)

Allantoin im Urin

Stoffwechsel-versuch		mMol/ml	Mol/kg KG x 2 Tage
1	A	1,79 ± 0,83	23,34 ± 12,06
	W	1,01 ± 0,38 x	23,34 ± 4,34
2	A	1,72 ± 0,39	32,68 ± 13,76
	W	1,41 ± 0,84	67,87 ± 6,04
3	A	2,57 ± 0,79	31,15 ± 12,94
	W	1,63 ± 0,34 x	39,88 ± 12,81
9	A	3,59 ± 0,97	33,05 ± 11,23
	W	2,32 ± 1,28	39,05 ± 15,31

Elektrolyte im Urin

Stoffw. Versuch		Natrium mVal/1	Natrium mVal/kg KGx2Tg	Kalium mVal/1	Kalium mVal/kg KGx2Tg
1	A	249,8 ± 40,4	3,82 ± 1,27	379,0 ± 81,6	5,51 ± 2,84
	W	96,0 ± 45,2 x	5,20 ± 1,78	183,7 ± 84,0 xx	12,32 ± 1,58 x
2	A	270,5 ± 45,3	4,92 ± 1,00	472,5 ± 47,5	8,54 ± 2,01
	W	121,5 ± 58,1 x	6,10 ± 1,27	232,5 ±120,5 xx	11,47 ± 1,79 x

Da sich zwischen den beiden Meßwerten einer jeden Versuchsperiode nur sehr geringe Differenzen ergaben, wurde hier auf die Angabe des zweiten Wertes verzichtet.

Bemerkungen zu den Stoffwechselversuchen:

Versuch 5 : Standardkost gemahlen, 15 % Äthanol bzw Wasser
Versuch 8 : Versuchskost 1, 15 % Äthanol + Wasser bzw nur Wasser
Versuch 9 : Für Alkoholtiere Versuchskost 2, für Kontrolltiere Versuchskost 1.

Bei allen anderen Versuchen wurde Versuchskost 1 und 15 % Äthanol bzw Wasser verfüttert.

Tabelle 3 : (1)

Versuch Nr.	Woche		Alkoholabbau µMol/g Blut x 30 min
1	3	A	2,83 ± 0,80
		W	3,33 ± 1,72
2	8	A	2,69 ± 1,07
		W	2,63 ± 1,98
3	11	A	3,20 ± 1,40
		W	3,10 ± 1,60
4	16	A	1,93 ± 1,43
		W	4,05 ± 1,45 x
5	22	A	5,83 ± 1,78
		W	2,33 ± 1,57 x
6	29	A	6,33 ± 3,81
		W	4,60 ± 1,08
7	43	A	2,42 ± 1,34
		W	4,02 ± 3,68
8	59	A	3,69 ± 3,11
		W	2,87 ± 2,22

Tabelle 3 : (2)

Versuch		Laktat		Pyruvat		Laktat/Pyruvat	
		30'	60'	30'	60'	30'	60'
1	A	1,41 ± 0,45	1,81 ± 0,69	0,117 ± 0,051	0,200 ± 0,103	15,18 ± 9,47	10,20 ± 3,72
	W	3,09 ± 0,90	2,44 ± 2,03	0,175 ± 0,138	0,217 ± 0,093	18,18 ± 15,55	12,63 ± 8,71
2	A	1,40 ± 0,23	1,47 ± 0,35	0,155 ± 0,021	0,098 ± 0,022	9,01 ± 1,22	15,93 ± 3,28
	W	1,66 ± 0,21x	2,20 ± 0,54x	0,106 ± 0,023x	0,149 ± 0,043	17,47 ± 7,63x	17,80 ± 4,33
3	A	0,71 ± 0,18	1,45 ± 0,39	0,110 ± 0,010	0,116 ± 0,030	7,30 ± 1,20	9.91 ± 1,90
	W	1,80 ± 0,33x	1,77 ± 0,48 x	0,154 ± 0,020x	0,093 ± 0,034	11,83 ± 2,12x	19,32 ± 4,11x
4	A	1,31 ± 0,46	1,19 ± 0,37	0,200 ± 0,055	0,137 ± 0,032	6,58 ± 1,22	8,78 ± 2,11
	W	1,52 ± 0,28x	0,99 ± 0,19	0,151 ± 0,018x	0,071 ± 0,029x	10,32 ± 2,93x	18,20 ±14 ,40
5	A	1,77 ± 0,58	1,76 ± 0,70	0,173 ± 0,036	0,247 ± 0,158	10,20 ± 1,97	9,57 ± 5,52
	W	1,32 ± 0,27	1,16 ± 0,36x	0,149 ± 0,032	0,152 ± 0,017	9,00 ± 1,78	7,59 ± 2,06
6	A	1,87 ± 0,80	1,28 ± 0,50	0,192 ± 0,030	0,175 ± 0,032	9,73 ± 3,74	7,15 ± 1,88
	W	0,91 ± 0,20x	1,54 ± 1,27	0,143 ± 0,017x	0,148 ± 0,054	6,46 ± 1,68x	9,75 ± 3,91
7	A	1,34 ± 0,60	1,85 ± 0,95	0,178 ± 0,043	0,167 ± 0,049	7,31 ± 2,19	10,36 ± 3,04
	W	1,31 ± 0,80	1,45 ± 0,76	0,153 ± 0,021	0,113 ± 0,033x	8,52 ± 4,94	12,96 ± 5,66
8	A	2,86 ± 1,27	1,92 ± 0,67	0,149 ± 0,031	0,128 ± 0,022	18,58 ± 6,36	16,23 ± 9,41
	W	2,72 ± 0,98	2,21 ± 0,47	0,134 ± 0,026	0,125 ± 0,035	20,37 ± 6,11	18,44 ± 3,89

Alkoholabbaurate: Angaben in µMol/g Blut. Blutentnahme 30 bzw. 60 Minuten nach Injektion von 1 g/kg Körpergewicht als 15 % (W/v) Äthanollösung.

Versuch 1 - 5 und 7, 8 nach Verfütterung von Versuchskost 1 , Versuch 6 nach 21-tägiger Verfütterung von Standardkost. Als Flüssigkeit Alkohol 15 % (A) bzw. Wasser (W).

Tabelle 4 : (1)

Enzymaktivitäten in der Leber (1)

- Angaben in U/g Leber -

		Leber OP 1		Leber OP 2	
ADH	A	0,592 ± 0,316		0,747 ± 0,064	
	W	0,629 ± 0,349		0,888 ± 0,157	x
HK	A	0,552 ± 0,243		0,668 ± 0,169	
	W	0,678 ± 0,295		0,640 ± 0,233	
GK	A	0,613 ± 0,284		1,130 ± 0,379	
	W	0,867 ± 0,325		1,350 ± 0,284	
G-6-P-DH	A	1,397 ± 0,249		1,940 ± 0,820	
	W	1,629 ± 0,407		2,240 ± 1,550	
F-6-PK	A	0,965 ± 0,144		1,150 ± 0,247	
	W	0,700 ± 0,137	x	0,898 ± 0,190	x
FDP	A	4,40 ± 0,84		3,97 ± 1,27	
	W	4,62 ± 0,61		3,15 ± 1,30	
Arginase (U/mg)	A	433,0 ± 76,3		446 ± 63,8	
	W	498,8 ± 104,8		442 ± 141,4	
OCT	A	93,4 ± 20,9		110 ± 19,7	
	W	67,9 ± 21,9	x	85,6 ± 22,0	x
GOT	A	111,6 ± 57,8		119 ± 24,3	
	W	64,3 ± 17,8	x	103 ± 25,6	
GPT	A	9,93 ± 1,95		11,5 ± 1,96	
	W	10,27 ± 2,88		8,67 ± 1,63	x
GDH	A	37,4 ± 11,0		66,8 ± 14,8	
	W	30,1 ± 6,1		56,2 ± 13,7	
FDP-Ald.	A	3,26 ± 0,90		12,6 ± 3,76	
	W	3,62 ± 1,06		9,27 ± 2,03	x
GAPDH	A	6,96 ± 2,44		47,3 ± 7,82	
	W	7,26 ± 2,98		43,8 ± 7,72	

IDH (NAD)	A				0,090	±	0,020	
	W				0,125	±	0,061	
SD	A	0,94	±	0,44	2,98	±	0,58	
	W	3,00	±	1,76 x	4,67	±	0,88	x
G-6-P	A	6,25	±	2,69	9,60	±	3,85	
	W	5,51	±	0,86	5,85	±	1,45	
Cyt.c.Red. (NADP)	A	4,20	±	1,01	1,61	±	0,33	
	W	3,85	±	0,62	1,59	±	0,47	
Cyt.c.Red. (NAD)	A	30,84	±	7,19	38,3	±	21,7	
	W	38,23	±	10,18	41,2	±	18,2	
Cyt P_{450}	A	25,93	±	4,33	23,35	±	8,5	
(μMol/g)	W	29,20	±	4,77	23,35	±	8,8	
TG	A	21,47	±	8,88	18,4	±	7,87	
(μMol/g)	W	51,44	±	15,73 x	30,6	±	13,9	x
Prot.	A	138,7	±	36,2	138,8	±	19,0	
(mg/g Leber)	W	136,1	±	37,9	121,3	±	15,6	
Prot.Strukt.	A	56,9	±	21,6	80,8	±	14,1	
(mg/g Leber)	W	54,5	±	18,5	80,5	±	13,8	
Prot.lösl.	A	63,6	±	35,0	46,1	±	6,5	
(mg/g Leber)	W	64,9	±	40,0	40,2	±	9,0	
Prot.Mikros.	A	18,2	±	6,1	11,9	±	4,7	
(mg/g Leber)	W	16,6	±	3,1	7,7	±	2,4	x

Tabelle 4 : (2)

Enzymaktivitäten in der Leber (2)

- Angaben in U/g Protein gesamt -

		Leber OP 1	Leber OP 2
ADH	A	4,20 ± 2,14	5,44 ± 0,93
	W	4,67 ± 2,86	7,45 ± 1,75 x
HK	A	4,22 ± 2,26	5,00 ± 1,38
	W	5,34 ± 2,91	6,65 ± 2,01 x
GK	A	4,68 ± 2,89	8,33 ± 2,69
	W	7,05 ± 3,69	11,39 ± 3,27 x
G-6-P-DH	A	10,39 ± 2,00	14,57 ± 7,79
	W	12,81 ± 5,17	19,03 ± 14,41
F-6-PK	A	7,22 ± 1,48	8,53 ± 2,91
	W	5,55 ± 1,95 x	7,44 ± 1,47
FDP	A	32,32 ± 7,57	29,26 ± 10,67
	W	36,29 ± 11,05	25,90 ± 9,54
Arginase (U/mg)	A	3,295 ± 1,037	3,244 ± 0,502
	W	3,793 ± 0,952	3,970 ± 0,824
GOT	A	842,2 ± 494,5	867,9 ± 205,3
	W	491,1 ± 156,3 x	868,8 ± 261,2
GPT	A	76,75 ± 27,02	83,07 ± 19,08
	W	77,88 ± 24,38	72,62 ± 16,89
GDH	A	274,9 ± 122,6	491,5 ± 146,4
	W	227,3 ± 66,0	466,6 ± 118,1
FDP-Ald.	A	24,77 ± 9,26	92,39 ± 31,78
	W	28,84 ± 13,22	77,26 ± 18,12
GAPDH	A	52,69 ± 20,65	348,6 ± 85,3
	W	54,56 ± 20,18	363,3 ± 62,9
IDH (NAD)	A		0,661 ± 0,169
	W		1,074 ± 0,563 x

OCT	A	724,0 ± 287,3	696,9 ± 301,0
	W	542,0 ± 192,6	709,6 ± 178,5
SD	A	6,28 ± 3,10	21,86 ± 4,82
	W	23,70 ± 16,70 x	38,92 ± 8,54 xx
G-6-Pase	A	48,77 ± 27,73	69,90 ± 27,85
	W	44,90 ± 11,43	49,65 ± 17,00
Cyt.c.Red. (NADP)	A	32,12 ± 12,40	11,68 ± 2,27
	W	31,28 ± 7,66	13,54 ± 5,41
Cyt.c.Red. (NAD)	A	229,4 ± 91,1	270,4 ± 131,8
	W	308,2 ± 93,3	351,7 ± 184,1
Cyt. P_{450} (/uMol/g)	A	193,1 ± 54,1	172,0 ± 59,0
	W	240,0 ± 65,1	202,0 ± 102,0

Tabelle 4 : (3)

Enzymaktivitäten in der Leber (3)
- Angaben in U/g Protein im Kompartiment -

		Leber OP 1	Leber OP 2
ADH	A	11,35 ± 8,23	16,47 ± 2,51
	W	12,57 ± 12,38	23,95 ± 7,70 x
HK	A	11,94 ± 10,44	15,19 ± 3,43
	W	14,20 ± 10,30	18,56 ± 5,21
GK	A	12,23 ± 12,04	24,66 ± 8,65
	W	19,81 ± 15,34	35,56 ± 11,12 x
G-6-P-DH	A	27,81 ± 14,92	43,82 ± 23,40
	W	34,19 ± 20,78	56,31 ± 33,53
F-6-PK	A	19,21 ± 9,46	25,63 ± 8,63
	W	15,08 ± 8,91	22,67 ± 3,63
FDP	A	87,06 ± 46,96	87,00 ± 31,22
	W	96,70 ± 50,00	79,65 ± 30,00
Arginase (U/mg)	A	9,044 ± 5,762	9,780 ± 1,364
	W	9,730 ± 4,397	12,698 ± 3,210
GOT (U/mg)	A	2,226 ± 1,598	2,605 ± 0,557
	W	1,317 ± 0,850	2,727 ± 1,400
GPT	A	214,0 ± 144,2	251,9 ± 48,7
	W	203,8 ± 110,8	234,4 ± 96,5
GDH	A	795,8 ± 643,6	1215,6 ± 469,5
	W	593,2 ± 359,7	1362,4 ± 318,4
FDP-Ald.	A	69,21 ± 49,61	280,3 ± 94,8
	W	80,69 ± 60,11	236,7 ± 106,3
GAPDH	A	143,3 ± 82,0	1043,1 ± 207,4
	W	140,4 ± 71,1	1142,4 ± 338,2

IDH (NAD)	A			2,011 ±	0,598
	W			3,357 ±	1,987
OCT	A	1654,3 ± 364,3		1387,9 ±	241,7
	W	1229,5 ± 381,8	x	1197,0 ±	395,3
SD	A	15,52 ± 8,61		34,52 ±	11,16
	W	53,97 ± 30,40	x	66,12 ±	21,09
G-6-Pase	A	398,0 ± 216,9		821,0 ±	201,5
	W	350,5 ± 106,0		840,0 ±	420,5
Cyt.c.Red. (NADP)	A	264,0 ± 129,6		183,9 ±	59,1
	W	240,5 ± 61,4		231,9 ±	126,1
Cyt.c.Red (NAD)	A	2,080 ± 1,139		4,48 ±	4,55
	W	2,482 ± 1,120		5,89 ±	3,63
Cyt P_{450}	A	1,722 ± 0,880		2,225 ±	1,110
(/uMol/mg)	W	1,834 ± 0,464		3,425 ±	2,250

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Beisenherz,G., H.J.Boltze, Th.Bücher, R.Czok,K.H.Garbade, E.Meyer-Arendt, G.Pfleiderer:
"Diphosphofructo-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase und Pyruvat-Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang"
Z. Naturforsch. 8b (1953) 555.

2. Bergmeyer,H.-U. (Herausgeber):
"Methoden der enzymatischen Analyse"
Verlag Chemie, Weinheim, 3. Aufl., 1974

3. Best,C.H., W.S.Hartroft, C.C.Lucas, J.H.Ridout:
"Liver damage produced by feeding Alcohol or sugar and its prevention by choline"
Brit. Med. J. 5 (1949) 1001.

4. Bode,Ch.,J.C.Bode, A.Meinel, H.K.Dürr:
In Vorbereitung.

5. Bode,J.C.: "Factors influencing ethanol metabolism in man"
Alcohol and aldehyde metabolizing systems, Academic Press INC, 1974, New York, San Francisco, London.

6. Bode,J.C.: "Leberschäden bei chronischen Alkoholikern und ihre sozialmedizinische Bedeutung"
in L.Wannagat (Hrsg.)
"Toxische Leberschäden"
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976) 364.

7. Bode,J.C., B.Buchwald, H.Goebell:
"Hemmung des Äthanolabbaues durch Proteinmangel beim Menschen"
Dtsch. med. Wschr. 40 (1971) 1576.

8. Bode,J.C., H.Goebell:
"Zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten Fetteinlagerung in der Leber"
Klin. Wschr. 22 (1971) 1201

9. Bode,J.C., H.Goebell, M.Stähler:
"Änderungen der Alkoholdehydrogenase-Aktivität in der Rattenleber durch Eiweißmangel und Äthanol"
Z. ges. exp. Med. 152 (1970) 111.

10. Bode,J.C., H.Goebell, M.Stähler:
"Zur Eliminierung von Trübungsfehlern bei der Eiweißbestimmung mit der Biuret-Methode"
Z. Klin. Chem. Biochem. 6 (1968)

11. Bode,J.C., D.Thiele:
"Hemmung des Äthanolabbaus beim Menschen durch Fasten: Reversibilität durch Fructose-Infusion"
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1849.

12. Brodie,B.B., W.M.Butler, M.G.Horning, R.P.Maickel, H.M.Maling:
"Alcohol-induced triglyceride deposition in liver through derangement of fat transport"
Amer. J. Clin. Nutr. 9 (1961) 432

13. Büttner,H.: "Aldehyd- und Alkoholdehydrogenase-Aktivität in der Leber und Niere der Ratte"
Biochem. Z. 341 (1965) 300.

14. Cederbaum,A.I., E.Rubin:
"Molecular injury to mitochondria produced by ethanol and acetaldehyde"
Fed. Proc. 34 (1975) 2045.

15. Daten des Gesundheitswesens, Ausgabe 1977
Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit.

16. Davidson,C.S.:
"Liver disease, alcohol, and malnutrition: Introductory remarks"
Ann. NY Acad Sci. 252 (1975) 22

17. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen
Geigy-Pharmazeutika, Wehr (Baden)
7. Auflage (1971)

18. Fischer,H.: "Einfluß von Alkohol auf die Aktivität der mikrosomalen Enzyme in der Rattenleber. Abhängigkeit von dem Eiweißgehalt der Kost und gleichzeitigen Gabe von Medikamenten"
Dissertation, Marburg (1974)

19. Forsander,O., N.Räihä, H.Suomalainen:
"Oxydation des Äthylalkohols in der isolierten Leber und isoliertem Hinterkörper der Ratte"
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 318 (1960)1.

20. Goebell,H., H.Bickel, J.C.Bode, R.Egbring, G.A.Martini:
"Veränderte Aktivitäten der Enzyme des Energiestoffwechsels in Thrombozyten von Patienten mit Leberzirrhose und Splenomegalie"
Klin. Wschr. 46 (1968) 526

21. Gomez-Dumm,C.L.A., E.A.Porta, W.S.Hartroft, O.R.Koch:
"A new experimental approach in the study of chronic alcoholism. II Effects of high alcohol intake in rats fed diets of various adequacies"
Lab. Invest. 18 (1968) 365.

22. Greenberg,D.M. "Arginase"
In: Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch der physiologisch- und pathologisch chemischen Analyse, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heildelberg-New York, 10. Aufl. (1964)

23. Grunst,J., G.Dietze, M.Wicklmayr, H.Mehnert, K.D.Hepp, J.Eisenburg:
"Einfluß von Äthanol auf den Purinkatabolismus der menschlichen Leber"
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. (1973) 914

24. Häkkinen,H.-M., K.Franssila, E.Kulonen:
"Effect of long-term administration of ethanol to the rat: Lipids, collagen and other proteins, and Mallory bodies in the liver"
Scand. J. clin. Lab. Invest. 4 (1975) 753

25. Hawkins,R.D., H.Kalant, J.M.Khanna:
"Effects of chronic intake of ethanol on rate of ethanol metabolism"
Can. J. Physiol. Pharm. 44 (1966) 241.

26. Heinz,F., W.Lamprecht:
"Enzyme des Fructosestoffwechsels in der Rattenniere"
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 348 (1967) 1179.

27. Israel,Y., L.Videla, R.MacDonald, J.Bernstein:
"Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol metabolism. Comparison between the effects produced by ethanol and by thyroid hormones"
Biochem. J. 134 (1973) 523.

28. Israel-Jacard,Y., H.Kalant:
"Effect of ethanol on electrolyte transport and electrogenesis in animal tissues"
J. Cell. Comp. Physiol. 65 (1965) 127.

29. Isselbacher,K.J., N.J.Greenberger:
"Metabolic effects of alcohol on the liver"
New Engl. J. Med. 270 (1964) 402.

30. Jones,D.P., E.A.Greene:
"Influences of dietary fat on alcoholic fatty liver"
Am. J. Clin. Nutr. 18 (1966) 350.

31. Kalant,H., W.Mons, M.A.Mahon:
"Acute effects of ethanol on tissue electrolytes in the rat"
Can. J. Physiol. Pharm. 44 (1966) 1.

32. Kinard,H.: "Effect of ethanol administration on brain and liver enzyme activities"
Amer. J. Physiol. 198 (1960).

33. Klatskin,G., H.M.Gewin, W.A.Krehl:
"Effect of prolonged alcohol ingestion on the liver of the rat under condition of controlled adequate dietary intake"
Yale J. Biol. Med. 23 (1951) 317.

34. Koch,O.R., E.A.Porta, W.S.Hartroft:
"A new experimental approach in the study of chronic alcoholism. III. Role of alcohol versus sucrose or fat-derived calories in hepatic damage"
Lab. Invest. 18 (1968) 379.

35. Koch,O.R., E.A.Porta, W.S.Hartroft:
"A new experimental approach in the study of chronic alcoholism. V. Super diet"
Lab. Invest. 21 (1969) 298.

36. Koivula,T., K.O.Lindros:
"Effects of long-term ethanol treatment on aldehyde and alcohol dehydrogenase activities in rat liver"
Biochem. Pharmocol. 24 (1975) 1937.

37. Lieber,C.S.: "Interference of ethanol in hepatic cellular metabolism"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252 (1975) 24.

38. Lieber,C.S.: "Liver desease and alcohol-fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis, and their interrelationships"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252 (1975) 63.

39. Lieber,C.S.: "Metabolic derangement induced by alcohol"
Ann. Rev. Med. 18 (1967) 35.

40. Lieber,C.S., L.M.DeCarli:
"Ethanol oxidation by hepatic microsomes: Adaptive increase after ethanol feeding"
Science 162 (1968) 917.

41. Lieber,C.S., D.P.Jones, M.S.Losowsky, C.S.Davidson:
"Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man"
J. Clin. Invest. 41 (1962) 1863.

42. Lieber,C.S., N.Spritz, L.M.DeCarli:
"Role of dietary, adipose, and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver"
J. Clin. Invest. 45 (1966) 51.

43. Lieber,C.S., R.Teschke, Y.Hasumura, L.M.DeCarli:
"Differences in hepatic and metabolic changes after acute and chronic alcohol consumption"
Fed. Proc. 34 (1975) 2060.

44. Lindos,K.O., M.Salaspuro, P.Pikkarainen:
"Inhibition by 4-methyl pyrazole of ethanol elemination after chronic ethanol intake"
Sixth International Congress of Pharmacology Helsinki 1975, Abstracts p. 372.

45. Linkola,J.: "Urine sodium, potassium and osmolality in two rat strains selected for their different ethanol preferences"
Med. Biol. 54 (1976) 254.

46. Louma,P., M.Vorne:
"Changes in the hepatic microsomal enzyme activity during long-term ethanol feeding in rat"
Acta pharmacol. et toxicol. 38 (1976) 260.

47. Lundquist,F.: "Interference of ethanol in cellular metabolism"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252 (1975) 11.

48. Mayer,G., V.Ullrich, H.J.Staudinger:
"Possible involvement of cytochrome b^5 in L-keruminine-3-hydroxylases of rat liver mitochondria"
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 349 (1968) 459.

49. Mc Donald,J.T., M.Sheldon:
"Wine versus ethanol in human nutrition I. Nitrogen and calorie balance"
Am. J. Clin. Nutr. 29 (1976) 1093

50. Mc Lean,A.E.M., P.A.Day:
"The use of new methods to measure: The effect of diet and inducers of microsomal enzyme synthesis on cytochrome p-450 in liver homogenates, and on metabolism of gimethyl nitrosamine"
Biochem. Pharmacol. 23 (1974) 1173.

51. Meek,J.L., E.Majchrowicz, M.A.Lipton:
"Rates of $C^{14}O_2$ production from labeled ethanol, acetate, and glucose in alcohol drinking and non-drinking rats"
Proc. of the Society for Exp. Biol. Med. 126 (1967) 379.

52. Mendelson,J.H.:
"Ethanol-1C^{14} metabolism in alcoholics and nonalcoholics"
Amer. Ass. for the advance of science 159 (1968) 319.

53. Mezey,E., J.J.Potter, D.Brandes:
"Effects of a choline-deficient diet on the induction of drug- and ethanol-metabolicing enzymes and on the alteration of rates of ethanol degradation by ethanol and phenobarbital"
Biochem. Pharmacol. 24 (1975) 1975.

54. Mistilis,S.P., A.Garske:
"Induction of alcohol dehydrogenase in liver and gastrointestinal tract"
Austral. Ann. Med. 18 (1969) 227.

55. Mitidieri,E., O.R.Affonso:
"Ethanol-induced inhibition in liver and blood serum xanthine dehydrogenase"
Acta biol. med. germ. 31 (1973) 755.

56. Newcombe,D.S.: "Ethanol metabolism and uric acid"
Metabolism 21 (1972) 1193.

57. Ogata,M.: "Clinical and experimental studies on water metabolism in alcoholism"
Quart. J. Stud. Alcohol 24 (1963) 398.

58. Patek,A.J., S.C.Bowry, S.Anuras:
"Alcohol and sucrose in choline deficiency cirrhosis in the rat"
Arch. Pathol. 96 (1973) 377.

59. Patek,A.J., S.C.Bowry, S.M.Sabesin:
"Minimal hepatic changes in rats fed alcohol and a high casein diet"
Arch. Pathol. Lab. Med. 100 (1976) 19.

60. Porta,E.A., O.R.Koch, C.L.A.Gomez-Dumm, W.S.Hartroft:
"Effects of dietary protein on the liver of rats in experimental chronic alcoholism"
J. Nutritoin 94 (1968) 437.

61. Randle,R.J., R.M.Denton:
"Concentrations of glycerides and phospholipids in rate heart and gastrocnemius muscle. Effects of alloxan-diabetes and perfusion"
Biochem. J. 104 (1967) 416.

62. Ratcliffe,F.: "The effect of chronic ethanol administration on the growth of rats"
Arch. int. de Pharmocodyamie et de Thérapie 197 (1972) 19.

63. Rifenbrick,D.H., S.A.Narrod, R.M.Myerson, R.M.Scorpio:
"Effect of dietary choline and ethanol on hepatic triglycerides and activity of hepatic ethanol oxydizing enzymes in rats (37953)"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145 (1974) 1061.

64. Roberts,K.E.: "Mechanism of dehydration following alcohol ingestion"
Arch. Int. Med. 112 (1963) 154.

65. Scheig,R., N.M.Alexander, G.Klatskin:
"Effects of prolonged ingestion of glucose or ethanol on tissue lipid composition and lipid biosynthesis in rat"
J. Lipid Res. 7 (1966) 188.

66. Schlesinger,K., E.Benett, H.Herbert, G.Mc Clean:
"Effects of alcohol consumption on the activity of liver enzyms in C 57 BL/Crgl mice"
Nature 209 (1966) 488

67. Schmidt,E., F.W.Schmidt:
"Enzyme activities in human liver"
Enzym. biol. clin. 11 (1970) 67.

68. Schmidt,E., F.W.Schmidt:

"Enzymmuster der verfetteten menschlichen Leber: XI Ferment-Aktivitäts Bestimmungen in der menschlichen Leber"

Klin. Wschr. 41/13 (1963) 643.

69. Schulz,S., S.Pohl, W.Mannheim:

"Mischinfektion von Albinoratten durch Pasteurella pneumotropica und eine neue pneumotrope Pasteurella species"

Zbl. Vet. Med. B. 24 (1977) 476.

70. Scriba,P.C., K.v.Werder, K.Schwarz:

"Hypothalamus und Hypophyse"

In: Siegenthaler (Hrsg.) Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag Stuttgart 1973.

71. Siebert,G.: "Isocitratdehydrogenasen"

In: Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse, 10. Aufl. 1964, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York.

72. Slater,E.Ch.: "Succinat Dehydrogenase"

Ebendort.

73. Stifel,F., H.L.Greene, E.G.Lufkin, M.R.Wrensch, L.Hagler, R.H.Herman:

"Acute effects of oral and intravenous ethanol on rat hepatic enzyme activities"

Biochem. Biophys. Acta 428 (1976) 633

74. Strauss,M.B., J.D.Rosenbaum, W.P.Nelson:

"Effect of alcohol on renal excretion of water and electrolytes"

J. Clin. Invest. 29 (1950) 1053.

75. Theuer,R.C., W.H.Martin, T.J.Friday, B.L.Zoumas, H.P.Sarett:

"Regression of alcoholic fatty liver in the rat by medium-chain triglycerides"

Am. J. Clin. Nutr. 25 (1972) 195

76. Thurman,R.G., W.R.McKenna, H.J.Brentzel jr, S.Hesse:
"Significant pathways of hepatic ethanol metabolism"
Fed. Proc. 34 (1975) 2075.

77. Videla,L., J.Bernstein, Y.Isreal:
"Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol administration. - Increased oxydative capacity -"
Biochem. J. 134 (1973) 507.

78. Wartburg,J.P., M.Röthlisberger:
"Enzymatische Veränderungen in der Leber nach langdauernder Belastung mit Aethanol und Methanol bei der Ratte"
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 19 (1961) 30.

79. Weichselbaum,T.E.:
"Accurate and rapid method for determination of protein in small amounts of blood serum and plasma"
Am. J. Clin. Pathol. Tech. 10 (1946) 40.

80. Westerfeld,H. "Einfluß einer Stimulierung des α-Glycerophosphat-Zyklus auf Alkohol induzierte Stoffwechseländerungen in der Leber.
Dissertation, Marburg 1970.

81. Williamson,J.R., R.Scholz, E.T.Browning, R.G.Thurman, M.H.Fukami:
"Metabolic effects of ethanol in perfused rat liver"
J. Biol. Chem. 244 (1969) 5044.

82. Wimhurst,J.M., E.J.Harris:
"The actions of avenaciolide and ethanol on glucose metabolism and on related enzyme activities in the isolated perfused rat liver"
Biochim. Biophys. Acta 437 (1976) 51.

83. Young,E.G., C.F.Conway:
"On the estimation of allantoin by the Rimini-Schryver reaction"
J. Biol. Chem. 142 (1942) 839.

84. Yü,T.F., J.H.Sirato, L.Berger, M.Halpern, A.B.Gutman:
"Effect of sodium lactate infusion on urate clearance in man"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96 (1975) 809.

Herrn Prof. Dr. Ch. Bode möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und das Interesse, das er der Arbeit stets entgegengebracht hat, danken.

Frau Dr. rer.nat. Ch. Bode danke ich für die mir bei der Ausführung erwiesene Unterstützung und Herrn Prof. Dr.med. P. Schmitz-Moormann für die Herstellung der histologischen Präparate sowie Herrn Prof. Dr.med. W. Mannheim für die bakteriologischen Untersuchungen.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Ulrike Wittkamp, auf deren Hilfe ich bei der Durchführung der Arbeit stets zurückgreifen konnte.

L e b e n s l a u f :

Am 08. Januar 1951 wurde ich als drittes von vier Kindern der Eheleute Dr. Joachim Pohl und Sibylle Pohl in Frankfurt an der Oder geboren.

Im Jahre 1959 siedelten wir in die Bundesrepublik über und wohnten zunächst in Rheine, später in Verden/Aller und Gießen und zuletzt in Waldbröl.

Nach Besuch der Volksschule in Wriezen im Oderbruch sowie in Rheine und in Verden besuchte ich das Domgymnasium in Verden und die Herderschule in Gießen. Das Abitur legte ich im Sommer 1970 am Hollenberggymnasium in Waldbröl ab.

Nach Ableisten des Wehrdienstes nahm ich im Sommer 1972 das Medizinstudium in Marburg auf.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1975, die erste und die zweite ärztliche Prüfung jeweils im März 1976 und 1978 und die dritte ärztliche Prüfung legte ich am 19. April 1979 ab.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten

Amon, Bode, Buchholz, Dimroth, Doss, Exner, Friedrich, Ganz, Haberich, Hardewig, Hildebrandt, Hort, Kaffarnik, Karlson, Koransky, Mahr, Maroske, Martini, Petry, Rodeck, Rohen, Schmitz-Moormann, Schönhärl, Siegert, Walcher, Wendt, Willenbockel.